Dorim să stabilim schimburi cu alte publicații.
On désire établir l'échange avec d'autres publications.
We wish to establish exchange with other publications.
Wir wünschen mit anderen Herausgaben den Austausch einzurichten.
Desideriamo stabilire scambio con alte publicazioni.
Déseamos establecer intercambio con otras publicaciones.

VOL. 109 * REVISTA MEDICO-CHIRURGICALĂ IAȘI * 2005 - Nr. 4

VOL. 109 OCTOMBRIE - DECEMBRIE 2005 ISSN: 0048-7848 Nr. 4

REVISTA MEDICO-CHIRURGICALĂ

A SOCIETĂȚII DE MEDICI ȘI NATURALIȘTI DIN IAȘI

SEMPER ALTIUS

Revista este inclusă în **INDEX MEDICUS** *și în* **MEDLINE**

COMITETUL
SOCIETĂŢII DE MEDICI ŞI NATURALIŞTI IAŞI

PREŞEDINTE
CAROL STANCIU

VICEPREŞEDINŢI
VASILE BURLUI, DAN PLETEA, VALERIU RUSU,
EUGEN TÂRCOVEANU, FLORIN TOPOLICEANU, EUSEBIE ZBRANCA

SECRETAR
ION POEATĂ

TREZORIER
AUREL IVAN

CENZORI
LIVIU DRUGUŞ, CONSTANTIN FĂTU, DAN MÂRŢU

PREŞEDINŢI DE ONOARE
IOAN HAULICĂ, GHEORGHE SCRIPCARU, ALLA VÂŢĂ

PREŞEDINŢII SECŢIILOR ŞI CERCURILOR

C. Aldescu
I. Apostol
V. Armaşu
V. Astărăstoae
Doina Azoicăi
Tania Bernstein
E. Bild
O. Brumaru
V. Burlui
Elena Butnaru
Rodica Chiriac
V. Chiriţă
D. Chiseliţă
Gh. Costăchescu
Carmen Elena Cotrutz
C. Cotrutz
D. Costin
V. Diaconescu
Şt. Dimitriu
C. Dinu
C. Dragomir
C. Fătu
Viorica Gavăt
V. Gorduza
Mariana Graur
M. Grigoraş
J. Hurjui
N. Ianovici
Gr. Mihalache
T. Mihăescu
Maria Sultana Mihailovici
D. Mârţu
O.C. Mungiu
M. Nechifor
G.I. Pandele
L. Pendefunda
Gh. Petrescu
Zenaida Petrescu
Monica Plăhteanu
Georgeta Siniţchi
C. Stanciu
Felicia Ştefanache
M. Zamfir
E. Zbranca

COLEGIUL DE REDACŢIE

Redactor şef
Valeriu RUSU

Redactori şefi adjuncţi
Doina AZOICĂI, Adrian COVIC, Gabriel UNGUREANU

Secretar de redacţie
Lucian Laurenţiu INDREI

Redactori
Secţiunea MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE
Mihaela MUNTEANU, Corina DIMA-COZMA, Simona MANEA, Alina CANTEMIR, Camelia COJOCARIU
Secţiunea CHIRURGIE
Emil ANTON, Liviu LEFTER, Radu MOLDOVANU
Secţiunea ŞTIINŢE FUNDAMENTALE
Cipriana ŞTEFĂNESCU, Carmen Lăcrămioara ZAMFIR
Secţiunea MEDICINĂ PREVENTIVĂ - LABORATOR
Carmen PÂNZARU, Florin Dumitru PETRARIU
Secţiunea MEDICINĂ DENTARĂ
Irina-Draga CĂRUNTU, Gianina IOVAN
Secţiunea FARMACIE
Anca MIRON, Cristina Gabriela TUCHILUŞ
Secţiunea BIOINGINERIE
Alexandru Dan CIOCHINĂ, Gheorghe IACOB

Revista Medico-Chirurgicală (The Medical-Surgical Journal) is available in microform from University Microfilms International and is curently included in the major abstracting and indexing services.

*

Address for all authors :
REVISTA MEDICO-CHIRURGICALA
Society of Physicians and Naturalists
16, Independenţei Blvd.
P.O. Box 25
700098 Iaşi, 1, ROMANIA

Review copy books should be send only to the address above.

For reprint information in the United States contact :
International Reprint Corporation
986 Admiral Callaghan Lane 268
P.O. Box 12004 Vallejo, CA 94500
U.S.A.

Vol. 109/2005, Nr. 4

REVISTA MEDICO-CHIRURGICALĂ

A „SOCIETĂŢII DE MEDICI ŞI NATURALIŞTI” DIN IAŞI

REDACŢIA ŞI ADMINISTRAŢIA: IAŞI, BULEVARDUL INDEPENDENŢEI 16, 700098
Cont Banca Comercială Română filiala Iaşi RO53RNCB3200000013590001
Telefon 0232-216772 ; e-mail : rev_med_chir@yahoo.com

SUMAR

EDITORIAL

V. Rusu : Un an dedicat lui Einstein 697

MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE

ACTUALITĂŢI

Cristina Cijevschi, Cătălina Mihai, V.L. Drug, E. Zbranca, P. Gogălniceanu : Osteoporosis in Liver Cirrhosis - Overview 700
Corina Papaghiuc, Brânduşa Constantin, Cornelia Mihalache, Veronica Oprea, E. Carja : Efecte ale stresului psihic asupra sănătăţii 705
Alina Cenuşă : Atitudinea terapeutică în carcinomul hepatocelular : rezecţia hepatică şi transplantul hepatic 709

ARTICOLE ORIGINALE

Maria Puşchiţă, P.D. Nanu, Ecaterina Enea, Mihaela Glişici, Ramona-Maria Chendereş : Corelaţii între nivelul plasmatic al NT-proBNP şi sindromul de insuficienţă cardiacă .. 713
Ioana Dana Alexa, Larisa Panaghiu, G. Ungureanu : Tratamentul cu inhibitori ai hidroximetil-glutaril coenzima-A-reductazei : o necesitate în tratamenzul dislipidemiei la vârstnic ? 721
R. Russu, Mihaela Munteanu, Florentina Cucer, Cristina Gavrilovici, O. Brumariu : Remisiunea refluxului vezico-ureteral primar sub tratament medical la copil 727
Laura Florescu, Cristiana Dragomir, Magda Buhuş : Prematuritatea - factor de risc al morbidităţii la sugar 732
D. Negru, V. Fotea, M. Grigoraş, Liliana Moisii, C. Daniil : IRM în pancreatita acută ... 738

CAZURI CLINICE

Maria Dan, Cristina Prisacariu, G.I.M. Georgescu, Cătălina Georgescu-Arsenescu, G. Tinică, D. Buiuc : Endocardită bacteriană subacută determinată de *Pasteurella pneumotropica*. Studiu de caz 743

CHIRURGIE

ACTUALITĂŢI

R. Dănilă, Lidia Andriescu, Cristina Dăscălescu, L.P. Lefter, Ramona Popovici, B. Găluşcă, Carmen Vulpoi, Cristina Ungureanu, Voichiţa Mogoş, Cr. Dragomir : Cancerul tiroidian diferenţiat. Forme anatomoclinice particulare 746
L.P. Lefter, Elena Dajbog, V. Scripcariu, Cr. Dragomir : Strategia actuală de screening în cancerul colorectal 753
Georgia Hardavella, Felicia Ştefanache, N. Ianovici : Mechanical Ventilation in Vascular Coma Patients 760
B.I. Ştefănescu : Neoplazia vulvară intraepitelială. O problemă de interes ginecologic 764

ARTICOLE ORIGINALE

E. Târcoveanu, C. Lupaşcu, Şt. Georgescu, Fl. Zugun, Felicia Crumpei, Oana Epure, Cristina Nicorici, Gabriela Canschi, D. Ferariu : Rezecţia hepatică în carcinomul hepatocelular dezvoltat pe ciroză 770

D. Perju, E. Târcoveanu, Cr. Lupaşcu : Studiu experimental comparativ privind anastomozele colo-colice stângi efectuate în ocluzia colică ; valoarea protezării anastomozei cu lambou peritoneal liber 781
A. Carantino, P. Matusz, I.P. Florescu, Ingrid Marinescu : Studiu comparativ electronomicroscopic al aponevrozei palmare normale şi modificate în maladia Dupuytren .. 787
A. Aldea, M. Bosânceanu, Cristina Grigorescu, C. Mitrofan, Cristina Moldoveanu, G. Iosep, Iulia Jitaru, Mihaela Scarlat, C. Pricop : Indicaţii actuale în chirurgia tuberculozei pleuro-pulmonare 794
C. Mitrofan, A. Aldea, Cristina Grigorescu, Iulia Jitaru, G. Iosep, A. Aramă, Cristina-Elena Danciu, S. Bolog, Tr. Mihăescu : Pleurodeza toracoscopică în pleureziile maligne 799
R.V. Socolov, D. Raudrant, F. Golfier, Demetra Socolov, F. Vaudoyer : Laparoscopy versus Laparotomy for Pelvic and Lombo-aortic Lymphadenectomy. A 11-year Experience 804
C. Mocănaşu, E. Anton, Ramona Chirilă : Peritonizare vs. nonperitonizare în operaţia cezariană 810
Demetra Socolov, R.V. Socolov, S. Buţureanu, Corina Flaişer, Cornelia Amălinei, Raluca Balan : Utilizarea histeroscopiei în diagnosticul hemoragiilor perimenopauzale. Studiu clinic pe 35 de cazuri 813

CAZURI CLINICE

Cătălina Pricop, L.P. Lefter, V. Scripcariu, M. Danciu, Daniela Buleu, Cr. Dragomir : Cancere primare metacrone la nivelul colonului şi stomacului 817
O. Alexa, I. Popia : Fractură de stres a sesamoidului tarsian. Prezentare de caz 822

ŞTIINŢE FUNDAMENTALE

ACTUALITĂŢI

S. Slătineanu : Hipertensiunea indusă de sarcină şi sistemul renină-angiotensină : cât de aproape suntem de adevăr? 825

ARTICOLE ORIGINALE

Corina Cianga, P. Cianga, Laurette Cozma, Camelia Chifu, C. Diaconu, E. Carasevici : Fenotipuri deiferite generate prin modificări în expresia bcl-2/p-53 în cancerul mamar 831
P. Cianga, Corina Cianga, Ecaterina Anisie, Mihaela Zlei, Didona Ungureanu, Dorina Munteanu, Camelia Chifu, C. Diaconu, E. Carasevici : Valorile crescute ale citokeratinei 18 serice în neoplasmele mamare pot avea semnificaţii diferite 836
M. Onciu, Steliana Popescu : Verificarea unui model de segmentaţie cardiacă la nivelul hemicordului stâng 841

TEHNICI ŞI METODE

C.R. Ionescu, Elena Petrescu-Dănilă, Pia-Manuela Voicu, Irina Durbală, Gina Botnariu, Mariana Graur, Rodica Petrovanu, Iuliana Dimofte : Metodă de diagnostic molecular al deficitului genetic al lipoprotein lipazei 848
M. Danciu, P. Plămădeală, Maria-Sultana Mihailovici : Noi metode de cercetare în cancer - Tissue Microarray 854

MEDICINĂ PREVENTIVĂ - LABORATOR

ACTUALITĂŢI

A.G.T. Cozma, F.D. Petrariu : Tendinţe noi în contracepţie 861
F.D. Petrariu, Viorica Gavăt, A.G.T. Cozma : Aspecte actuale despre alimentaţia ecologică .. 866

ARTICOLE ORIGINALE

C. Ştefănescu, Gabriela Chele, V. Chiriţă, M. Mavros, G. Macarie, M. Ilinca: Efectele utilizării calculatorului la copii şi adolescenţi 871

MEDICINĂ DENTARĂ

ARTICOLE ORIGINALE

Elena Preoteasa, Ecaterina Ionescu, Ioana Suciu: Linguograma în evaluarea raportului mandibulo-maxilar 878

CAZURI CLINICE

Monica Tatarciuc, Anca Viţalariu: Restaurarea coronară prin Inlay integral ceramic 886

Ecaterina Ionescu, Elena Preoteasa, Ioana Duduca: Reacţia parodontală versus deplasarea dentară 890

BIOINGINERIE

ARTICOLE ORIGINALE

Anca-Irina Galaction, Alexandra-Cristina Blaga, D. Caşcaval, Elena Folescu: Separarea vitaminelor prin procedee neconvenţionale. Pertracţia facilitată a vitaminei C 895

Gh. Iacob, Al.D. Ciochină, O. Bredeţean: Modelare experimentală a embolizării vaselor sangvine pe cale magnetică 899

Anca Munteanu, Fl. Munteanu, E. Bild, P. Gasner: Hipertermia cu microunde. Rezultate experimentale preliminare 905

P. Botez, Fl. Munteanu: Evaluarea experimentală a dinamicii şoldului 910

METODOLOGIA DOCUMENTĂRII

Carmen Bonciu: Titlul, abstractul şi cuvintele cheie. Elemente esenţiale în cercetarea bibliografică medicală 916

IN MEMORIAM

Prof. Dr. Cezar Daniil 927

INDEX

Index autori 929

Index cuvinte cheie 932

Noutăţi: 704, 720, 726, 731, 752, 763, 780, 812, 816, 821, 824, 830, 847, 853, 860, 865, 870, 926

CONTENTS

EDITORIAL

V. Rusu : The Einstein's Year 697

INTERNAL MEDICINE - PEDIATRICS

UPDATES

Cristina Cijevschi, Cătălina Mihai, V.L. Drug, E. Zbranca, P. Gogălniceanu : Osteoporosis in Liver Cirrhosis - Overview 700

Corina Papaghiuc, Brânduşa Constantin, Cornelia Mihalache, Veronica Oprea, E. Carja : Psychological Stress Effects on Health 705

Alina Cenuşă : Hepatocellular Carcinoma Therapeutic Action : Hepatic Resection and Liver Transplantation 709

ORIGINAL PAPERS

Maria Puşchiţă, P.D. Nanu, Ecaterina Enea, Mihaela Glişici, Ramona-Maria Chendereş : The Correlation Between NT-proBNP Plasma Levels and Heart Failure Syndrome 713

Ioana Dana Alexa, Larisa Panaghiu, G. Ungureanu : Treatment with Hydroxymethylglutaryl Coenzyme-A-reductase Inhibitors in Elderly Patients : Is It Necessary? 721

R. Russu, Mihaela Munteanu, Florentina Cucer, Cristina Gavrilovici, O. Brumariu : Remission of Primary Vesicoureteral Reflux in Children with Medical Management ... 727

Laura Florescu, Cristiana Dragomir, Magda Buhuş : Prematurity - Risk Factor for Morbidity in Infants 732

D. Negru, V. Fotea, M. Grigoraş, Liliana Moisii, C. Daniil : IRM in Acute Pancreatitis . 738

CASE REPORTS

Maria Dan, Cristina Prisacariu, G.I.M. Georgescu, Cătălina Georgescu-Arsenescu, G. Tinică, D. Buiuc : Subacute Bacterial Endocarditis due to *Pasteurella pneumotropica*. Case Report 743

SURGERY

UPDATES

R. Dănilă, Lidia Andriescu, Cristina Dăscălescu, L.P. Lefter, Ramona Popovici, B. Găluşcă, Carmen Vulpoi, Cristina Ungureanu, Voichiţa Mogoş, Cr. Dragomir : Differentiated Thyroid Cancer - Peculiar Morphological and Clinical Forms 746

L.P. Lefter, Elena Dajbog, V. Scripcariu, Cr. Dragomir : Current Strategy in Colorectal Cancer Screening 753

Georgia Hardavella, Felicia Ştefanache, N. Ianovici : Mechanical Ventilation in Vascular Coma Patients 760

B.I. Ştefănescu : Vulvar Intraepithelial Neoplasia. An Issue of Gynecologic Interest 764

ORIGINAL PAPERS

E. Târcoveanu, Cr. Lupaşcu, Şt. Georgescu, Fl. Zugun, Felicia Crumpei, Oana Epure, Cristina Nicorici, Gabriela Canschi, D. Ferariu : Liver Resection for Hepatocellular Carcinoma in Cirrhotic Patients 770

D. Perju, E. Târcoveanu, Cr. Lupaşcu : Comparative Experimental Study Regarding Left Colo-colic Anastomoses in Intestinal Obstruction : The Value of Anastomoses Protection with Free Peritoneal Graft 781

A. Carantino, P. Matusz, I.P. Florescu, Ingrid Marinescu : Comparative Electronmicroscopic Research on Normal Palmar Aponeurosis and Adulterated Palmar Aponeurosis in Dupuytren Disease 787

A. Aldea, M. Bosânceanu, Cristina Grigorescu, C. Mitrofan, Cristina Moldoveanu, G. Iosep, Iulia Jitaru, Mihaela Scarlat, C. Pricop : Up-to-date Indications for Surgery in Pleural and Pulmonar Bacilar Lesions 794

C. Mitrofan, A. Aldea, Cristina Grigorescu, Iulia Jitaru, G. Iosep, A. Aramă, Cristina-Elena Danciu, S. Bolog, Tr. Mihăescu : Thoracoscopic Pleurodesis in Malignant Pleural Effusions 799

R.V. Socolov, D. Raudrant, F. Golfier, Demetra Socolov, F. Vaudoyer : Laparoscopy versus Laparotomy for Pelvic and Lombo-aortic Lymphadenectomy. A 11-year Experience 804

C. Mocănaşu, E. Anton, Ramona Chirilă : Peritoneal Suture vs. Nonsuture in Caesarean Section 810

Demetra Socolov, R.V. Socolov, S. Buţureanu, Corina Flaişer, Cornelia Amălinei, Raluca Balan : The Use of Hysteroscopy in the Diagnostic of Perimenopausal Metrorrhagia. A Study on 35 Cases 813

CASE REPORTS

Cătălina Pricop, L.P. Lefter, V. Scripcariu, M. Danciu, Daniela Buleu, Cr. Dragomir : Metachronous Primary Cancers of the Colon and Stomach 817

O. Alexa, I. Popia : Stress Fracture of the Internal Sesamoid Bone of the First Metatarsophalangeal Joint. Case Report 822

BASIC SCIENCES

UPDATES

S. Slătineanu : Pregnancy Induced Hypertension and Renin-Angiotensin System : How Far Is the Truth? 825

ORIGINAL PAPERS

Corina Cianga, P. Cianga, Laurette Cozma, Camelia Chifu, C. Diaconu, E. Carasevici : Different Phenotypes Generated by Changes in bcl-2 and p-53 Expression in Breast Cancer 831

P. Cianga, Corina Cianga, Ecaterina Anisie, Mihaela Zlei, Didona Ungureanu, Dorina Munteanu, Camelia Chifu, C. Diaconu, E. Carasevici : High Values of Soluble Cytokeratin 18 in Breast Carcinomas May Have Different Meanings . 836

M. Onciu, Steliana Popescu : Checking a Model of Cardiac Segmentation of the Left Half of the Heart 841

TECHNIQUES AND METHODS

C.R. Ionescu, Elena Petrescu-Dănilă, Pia-Manuela Voicu, Irina Durbală, Gina Botnariu, Mariana Graur, Rodica Petrovanu, Iuliana Dimofte : Method for the Molecular Diagnosis of Lipoprotein Lipase Genetic Deficiency 848

M. Danciu, P. Plămădeală, Maria-Sultana Mihailovici : New Methods in Cancer Research - Tissue Microarray 854

PREVENTIVE MEDICINE - LABORATORY

UPDATES

A.G.T. Cozma, F.D. Petrariu : New Trends in Contraception 861

F.D. Petrariu, Viorica Gavăt, A.G.T. Cozma : Actual Aspects About Eco-food 866

ORIGINAL PAPERS

C. Ştefănescu, Gabriela Chele, V. Chiriţă, M. Mavros, G. Macarie, M. Ilinca: The Effects of Computer Use in Children and Teenagers ... 871

DENTAL MEDICINE

ORIGINAL PAPERS

Elena Preoteasa, Ecaterina Ionescu, Ioana Suciu: Graphical Registration of Evaluation of the Maxillo-Mandibular Relationship ... 878

CASE REPORTS

Monica Tatarciuc, Anca Viţalariu: Coronal Restoration with All Ceramic Inlay ... 886
Ecaterina Ionescu, Elena Preoteasa, Ioana Duduca: Periodontal Reaction versus Dental Movement ... 890

BIOENGENEERING

ORIGINAL PAPERS

Anca-Irina Galaction, Alexandra-Cristina Blaga, D. Caşcaval, Elena Folescu: Separation of Vitamins by Non-conventional Techniques. Facilitated Pertraction of Vitamin C ... 895
Gh. Iacob, Al.D. Ciochină, O. Bredeţean: Experimental Modeling of the Blood Vessels Magnetic Embolization ... 899
Anca Munteanu, Fl. Munteanu, E. Bild, P. Gasner: Microwave Hyperthermia. Preliminary Experimental Results ... 905
P. Botez, Fl. Munteanu: Experimental Evaluation of Hip Dynamics ... 910

METODOLOGIA DOCUMENTĂRII

Carmen Bonciu: Title, Abstract and Keywords. Essential Issues in Medical Bibliographic Research ... 916

IN MEMORIAM

Prof. Dr. Cezar Daniil ... 927

INDEX

Author Index ... 929
Keywords Index ... 932

News: 704, 720, 726, 731, 752, 763, 780, 812, 816, 821, 824, 830, 847, 853, 860, 865, 870, 926

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2005 - vol. 109, nr. 4

EDITORIAL

UN AN DEDICAT LUI EINSTEIN

Se încheie *Anul internaţional al fizicii*, dedicat lui *Albert Einstein* (1879-1955) la un secol de la *„Annus Mirabilis Papers"*, 1905, în care acesta a publicat, la vârsta de 26 de ani, 4 lucrări care au influenţat nu numai istoria fizicii, ci şi pe cea a umanităţii. A trecut şi o jumătate de secol de la moartea lui *Einstein*, care în 1948 află că suferă de un anevrism grav al aortei abdominale şi, deşi ştia că viaţa îi este în pericol, a refuzat o intervenţie chirurgicală. La 13 aprilie 1955 se produce ruptura anevrismului, iar la 15 aprilie acceptă internarea la *Princeton Hospital*, unde moare, în somn, la 18 aprilie, ora 1 : 15 a.m. Probabil cu gândul la gravitatea bolii de care suferea, privea detaşat sfârşitul : *„Mă voi duce când va fi să mă duc. Mi se pare de prost gust să îţi prelungeşti artificial viaţa. Mi-am trăit traiul ; e vremea să plec. O voi face cu eleganţă"* sau *„Am sentimentul atât de puternic că fac parte din tot ce-i viu, încât nu am nici cea mai mică grijă în ce priveşte începutul ori sfârşitul existenţei concrete al oricărei fiinţe din acest circuit etern"*. La întrebarea unui student, despre ce se v-a întâmpla cu locuinţa sa după moarte, răspundea : *„Casa asta nu va fi niciodată un loc de pelerinaj, în care să vină pelerinii să admire moaştele sfântului"* (citate din *„Albert Einstein. Cuvinte memorabile"* culese şi adunate de *Alice Calaprice*, Edit. HUMANITAS, Bucureşti, 2005, pp. 85-86).

Înainte de *„anul miracolelor"* nimic nu anticipa genialitatea lui *Einstein*. Familia sa abia că reuşea să îşi câştige existenţa, iar în 1894 se mutase din *Germania* în *Italia* sperând la o soartă mai bună. La rândul său *Einstein* suporta cu dificultate şcoala, pentru că, aşa cum mărturisea mai târziu *„Profesorii mi-au părut la şcoală nişte sergenţi, iar la gimnaziu locotenenţi"*. Era şi o reacţie la mentalitatea militară germană, care l-a determinat în 1896, adică la vârsta de 17 ani, să renunţe la cetăţenia germană, devenind apatrid. Absolvent în 1900 al *Institutului Politehnic Federal* din *Zürich*, cererea sa de a deveni asistent îi este refuzată. În 1901 devine cetăţean elveţian şi găseşte de lucru doar temporar, ca profesor suplinitor sau preparator la un pension particular. Anul 1902 îi aduce postul relativ modest, dar stabil, de expert tehnic, categoria a treia, la *Biroul pentru Brevete* din *Berna*. Aici va erupe geniul lui *Einstein*. La 30 aprilie 1905 publică în *Annalen der Physik*, dizertaţia sa de doctorat, întitulată *„O nouă metodă de determinare a dimensiunilor moleculare"*. Urmează patru lucrări excepţionale. S-a înrădăcinat ideea că numele lui *Einstein* este legat doar de teoria relativităţii. În realitate, primele două lucrări din anul 1905 au ţintit alte domenii, dar sunt, de asemenea, de importanţă capitală. Astfel, la 9 iunie apare *„Despre un punct de vedere euristic privind producerea şi transformarea luminii"*. Acest articol a fost primit imediat după apariţia sa cu scepticism de comunitatea savantă, foarte probabil pentru că ingeniozitatea minţii tânărului *Einstein* depăşea modul de gândire tradiţional. Astfel, el utiliza conceptul de *„cuantă de lumină"* introdus în mod abstract, în 1900, de *Max Planck* (pe atunci responsabil cu fizica teoretică la revista *Annalen der Physik* !) pentru explicarea efectului fotoelectric observat de *Heinrich Hertz* în 1887 : un conductor metalic iluminat emite un flux de particule încărcate negativ (electroni). Explicaţia lui *Einstein* este următoarea : când ajunge în contact cu metalul, o cuantă de lumină poate ceda energia unui electron din stratul superficial al metalului. O parte din energie serveşte pentru extragerea electronului din metal, iar restul furnizează electronului expulzat energie cinetică. Condiţia esenţială este ca o cuantă de lumină să conţină o energie mai mare decât cea necesară pentru smulgerea electronului. Intuiţia teoretică a lui *Einstein* va fi confirmată experimental, iar în 1921 el va deveni laureat *Nobel-Fizică „pentru serviciile aduse fizicii teoretice şi în special pentru descoperirea legii efectului fotoelectric"* şi nu pentru teoria relativităţii, aşa cum cred mulţi.

Neîndoielnic, opera ştiinţifică a lui *Einstein* a revoluţionat fizica şi a determinat înţelegerea mult mai profundă a *Universului*, permiţând predicţia evoluţiei acestuia şi modelarea găurilor negre. *Einstein* a consacrat un nou mod de gândire, din care lipseşte orice idee preconcepută. Se ştie însă mai puţin că lucrările lui *Einstein* au generat şi numeroase aplicaţii, multe de utilitate cotidiană. Din acest punct de vedere, descifrarea mecanismului efectului fotoelectric se află pe primul loc. Acesta intervine în toate dispozitivele electronice ce reacţionează la lumină, începând cu reglarea contrastului fotocopiilor, a timpului de expunere fotografic, a sistemelor de iluminare automată, a bateriilor fotovoltaice, ori a panourilor solare. Efectul fotoelectric a condus la inventarea fotomultiplicatorului, un component al numeroaselor aparate electronice, inclusiv medicale. Laserul, în prezent omniprezent, a fost conceput pornind de la conceptele introduse de *Einstein*, este drept, la peste o jumătate de secol mai târziu.

La 18 iulie apare *„Despre mişcarea particulelor mici suspendate în lichide staţionare, din perspectiva teoriei cinetico-moleculare a căldurii"*. Este lucrarea cea' mai citată, chiar mai frecvent decât studiile asupra teoriei relativităţii. *Einstein* se referă la atât de cunoscuta mişcare browniană (descrisă de botanistul britanic *Robert Brown* încă din 1828) pe care o explică prin ciocnirea particulelor de polen introduse în lichid cu moleculele acestuia. Se va obţine astfel o probă a validităţii teoriei cinetice a materiei. *Einstein* reuşeşte efectiv să descrie deplasarea medie a particulelor în suspensie şi să deducă îndeosebi numărul lui *Avogadro*. În 1908, *Jean Perrin* (*Nobel*, *Fizică* 1926) realizează experimentele pentru testarea predicţiilor lui *Einstein*. Se probează astfel definitiv existenţa atomilor şi moleculelor. Dar această lucrare a lui *Einstein* a determinat şi numeroase aplicaţii, îndeosebi studiul proceselor stocastice şi al analizei fractale, subiect de mare actualitate în prezent, inclusiv în medicină, prin ceea ce se numeşte haos determinist. De aceea lucrarea este cea mai citată.

La 26 septembrie 1905 apare *„Despre electrodinamica corpurilor în mişcare"*, prima sa lucrare despre teoria relativităţii restrânse şi un moment hotărâtor în dezvoltarea fizicii moderne. La vârsta de 26 de ani *Einstein* reformează două concepte ale fizicii : timpul şi spaţiul. Acest articol scris asemenea unui brevet, cu un număr mic de ecuaţii, este fără nici o îndoială cel mai faimos din toată fizica secolului al XX-lea. *Einstein* fondează o nouă cinematică pe baza a două postulate aparent incompatibile. Primul, principiul relativităţii : legile fizicii sunt aceleaşi în toate sistemele de referinţă care se mişcă neaccelerat. Al doilea : viteza luminii este constantă, independentă de mişcarea sursei sale, şi este cea mai mare viteză, neatinsă de nici o altă mişcare a vreunui corp.

În fine, o a patra lucrare apărută, mai scurtă, de fapt un *addendum* la lucrarea din iulie, are un titlu incitant : *„Depinde inerţia unui corp de energia sa ?"* Ea conţine cea mai celebră ecuaţie din toate câte s-au scris vreodată : $E = mc^2$. Forma originală, inițială, a ecuației ca și unele notații sunt diferite. Important este faptul că *Einstein* demonstrează legătura dintre energia și masa unui corp. De aici rezultă posibilitatea transformării masei în energie și invers, descoperire care stă la baza fizicii nucleare, inclusiv a energeticii nucleare, dar și a bombei atomice. Cel puțin aparent, *Einstein* a considerat probabilitatea de a transforma materia în energie ca fiind foartă mică: *„e ceva asemănător cu vânatul păsărilor pe întuneric, într-o țară unde nu sunt decât câteva păsări"*. Remarca a fost făcută de *Einstein* în ianuarie 1935 la o conferință de presă, cu trei ani înainte de realizarea fisiunii nucleare. Unii comentatori afirmă că declarația trebuie privită cu precauție. Pe de altă parte, în noiembrie 1945, deci după *Hiroșima* și *Nagasaki*, savantul mărturisea (în interviul *„Einstein despre bomba atomică"*, partea 1, înregistrat de *Raymond Suring* și publicat în *Atlantic Monthly*): *„Nu mă consider părintele energiei atomice. Rolul meu în această privință a fost oarecum secundar. De fapt nici nu am prevăzut că aceasta va fi descoperită în timpul vieții mele. Eram doar de părere că e posibil din punct de vedere teoretic. A devenit o chestiune concretă numai datorită descoperirii accidentale a reacției în lanț, iar lucrul acesta nu l-aș fi putut prevedea"*. În anul următor el spera: *„Ideile și metodele trecutului nu au împiedicat războaiele mondiale. Ideile viitoare trebuie să o facă"*.

Einstein a declanșat un adevărat lanț de descoperiri revoluționare, iar calea deschisă de el rămâne mereu un câmp imens de lucru. Iată, nici până în prezent nu a putut fi împlinit marele ideal al său, al unificării tuturor forțelor. De asemenea, nu au fost descoperite nici până în prezent undele gravitaționale.

Anul *Einstein* a provocat o efervescență deosebită în materie de publicații în relație cu geniul secolului al XX-lea. Numeroase reviste științifice i-au dedicat numere speciale, au apărut cărți care conțin documente, eseuri sau scrieri mai personale ale savantului. Este un prilej de a ne apropia de opera și gândirea sa, un prilej ce oferă mari satisfacții în plan intelectual.

Prof. dr. Valeriu Rusu

Redactor Șef

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2005 - vol. 109, nr. 4

MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE **ACTUALITĂŢI**

OSTEOPOROSIS IN LIVER CIRRHOSIS - OVERVIEW

Cristina Cijevschi[1], Cătălina Mihai[1], V.L. Drug[1], E. Zbranca[2], P. Gogălniceanu[3]
"Gr.T. Popa" University of Medicine and Pharmacy Iaşi
1 Gastroenterology and Hepatology Institute Iaşi
2 Endocrinology Clinic
3 University College London

OSTEOPOROSIS IN LIVER CIRRHOSIS - OVERVIEW (Abstract) : Osteoporosis can occur as a result of liver cirrhosis. The pathogenesis of reduced bone mineral density in liver cirrhosis is multifactorial. It can be caused by alterations in calcium and vitamin D homeostasis, as well as nutritional and dietary factors. Dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) has become the gold standard in assessing bone mineral density in patients with liver cirrhosis. In such cases, patients can be treated with calcium and vitamin D supplements, bisphosphonates and hormonal replacement therapy (HRT). **Key words** : OSTEOPOROSIS, LIVER CIRRHOSIS, DUAL-ENERGY X-RAY ABSORPTIOMETRY

BACKGROUND

Liver cirrhosis (LC) is a debilitating chronic condition associated with a raised mortality and severe complications. Hepatic osteodystrophy, characterised by osteoporosis and increased risk of fractures, has been added to this list of complications in recent years. Initial studies looking at osteoporosis were performed on patients with primary biliary cirrhosis. More recently however, its has been shown that, independent of it aetiology, LC is a risk factor for osteoporosis and pathological fractures.

Osteopenia is a moderate reduction in bone mass, whilst *osteoporosis* is defined as a reduction in bone density associated with changes in bone micro-architecture and an increased risk of fracture. *Osteomalacia* is a defect of mineralization of newly formed bone, usually secondary to vitamin D deficiency (1).

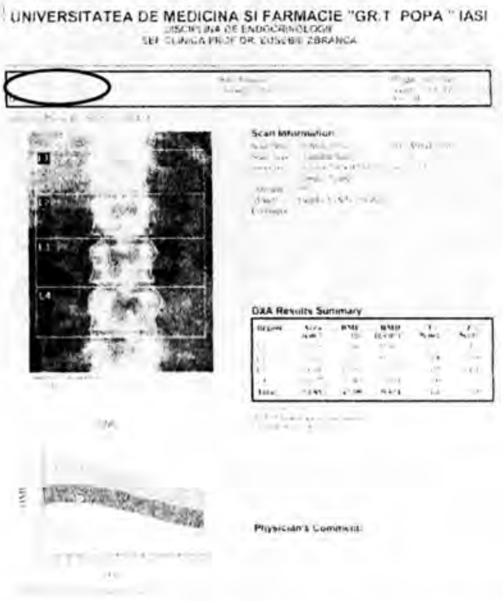
The most acceptable, rapid, precise, reproducible and minimally invasive method of measuring bone density is the *dual-energy X-ray absorptiometry* (DXA) in the vertebral column (L2-L4) or in the superior extremity of the femur. Results are expressed as a *Z score* (the number of standard deviations from the normal value obtained in an individual of similar age and sex) or *T score* (the number of standard deviations compared to an absolute value characteristic of a young individual) (Fig 1).

The World Health Organisation (WHO) classifies bone density in 4 categories according to T score (2) :

- Normal bone density - T score < -1 standard deviation
- Osteopenia - T score between -1 and -2.5 standard deviations
- Osteoporosis - T score < -2.5 standard deviations
- Severe osteoporosis - T score < -2.5 and at least one osteoporotic fracture

PREVALENCE OF OSTEOPOROSIS IN LC

Published studies indicate that osteoporosis occurs in 10% - 60% of patients with cirrhosis (3). This wide range of results



UNIVERSITATEA DE MEDICINA SI FARMACIE "GR.T. POPA " IASI
DISCIPLINA DE ENDOCRINOLOGIE
SEF CLINICA PROF DR. EUSEBIE ZBRANCA

Scan Information

DXA Results Summary

Physician's Comment:

Fig. 1. DXA in a patient with liver cirrhosis

is explained by the method of patient selection (hospitalised or not), the method of diagnosing osteoporosis, the definition of osteoporosis used (T or Z score) and the control group.

FACTORS ASSOCIATED WITH OSTEOPOROSIS IN LC

The usual risk factors associated with osteoporosis are (4,5):

- Genetic – family history of osteoporosis, gender (female) and ethnic group (Caucasian)
- Endocrine and metabolic – menopause, hypogonadism, amenorrhoea, diabetes, hyperparathyroidism, hyperthyroidism, renal insufficiency
- Nutritional and social – calcium malabsorption, vitamin D deficiency, malnourishment, smoking, alcohol consumption and sedentary lifestyle
- Drug therapy – steroids, heparin, anti-epileptics
- Inflammatory - raised C-reactive protein, IL-6, TNF

In LC the main risk factors of osteoporosis are: hypogonadism, malnutrition, cholestasis, vitamin D deficiency, treatment with glucocorticosteroids and alcohol consumption. Considered part of cholestatic diseases (the prime example being primary biliary cirrhosis – with prevalence of osteoporosis of 15-50%) disturbances of bone metabolism have also been reported in hepatic diseases with other aetiology: primary sclerosing cholangitis (50%), viral cirrhosis (20-53%) or alcohol-related (30%) (6).

PATHOGENESIS

The mechanism of bone loss in chronic hepatic diseases in not completely elucidated. There are two theories: low bone turnover (decreased bone formation in the presence of normal bone resorption); high bone turnover (increased rate of bone absorption with normal bone formation) (3). Arguments in favour of decreased bone formation include: decreased levels of serum insulin-like growth factor 1 (IGF1) which stimulates differentiation and proliferation of osteoblasts; inhibition of osteoblast proliferation by the raised levels of serum bilirubin (7). In primary biliary cirrhosis, viral and alcoholic cirrhosis and haemochromatosis, increased osteoclast activity, and therefore higher bone resorption, may be indicated by raised collagen-related markers (urinary hydroxyproline, piridinoline, deoxypiridinoline etc.). However, one cannot rule out the possibility that the presence of collagen-related markers is caused by hepatic collagenolysis and not by the metabolism of bone (8).

The role of vitamin D in LC associated osteoporosis is similarly controversial. It was initially believed that changes in bone structure were caused by malabsorption of vitamin D as a result of cholestasis and deficient hepatic hydroxylation. However, it has been shown that the severity of osteoporosis in LC does correlate with the level of serum vitamin D and furthermore, that vitamin D supplements do not influence the evolution of osteoporosis in those cases with LC. More recently, genetic polymorphisms of the vitamin D receptor have been discovered, but the published data remains inconclusive : thus, alleles bb are associated partly with the preservation of bone mass after hepatic transplant and partly with the reduction in bone mass in North American patients with primary LC (9).

DIAGNOSIS

Despite bone anomalies being detected, a small number of patients present with pathological fractures.

Serum and urinary markers of bone turnover (10) :

- Usually are normal, but may feature a decrease in calcium and phosphorus and an increased alkaline phosphatase.
- Raised urinary N- and C- telopeptides, indicative of raised osteoclast activity
- Reduced concentration of serum 25-OH vitamin D (investigation is valid when suspecting osteomalacia)

These markers have a reduced relevance in clinical practice.

Dual-energy X-Ray absorptiometry (DXA). DXA represents the gold standard in determining bone density and predicting the risk of fracture. It is a rapid, reproducible and cheap method that uses low doses of radiation compared to other techniques. However, it cannot differentiate between osteoporosis and osteomalacia.

Bone radiography has a delay in diagnosing osteoporosis, identifying changes only after there has been a 50% loss of bone density.

Echography is a cheap and non-invasive method that can provide information on bone density and structure when applied to superficial bone structures (phalanges, calcaneus, tibia). No data exists that suggests using this method on large scale (11).

Computed Tomography (CT) is able to assess volumetric, three dimensional bone density. It is an expensive technique that does not provide additional information compared to DXA, with the exception of cases where skeletal changes or artifactual data can lead to erroneous DXA diagnoses (vertebral osteophytes, calcified aorta)(12).

Bone biopsy is the only method of identifying osteomalacia. It is however invasive and not used in clinical practice.

TREATMENT

Overall, the treatment of osteoporosis in LC does no differ from the treatment of osteoporosis secondary to other conditions.

General measures :

- physical exercise
- reduce levels of smoking and alcohol consumption
- a diet rich in calcium and vitamin D

Calcium and vitamin D : 1 – 1.5g / day calcium ; 400 – 800 IU / day vitamin D for those cases with moderate osteopenia or prophylactically in those taking corticosteroids or having other associated risk factors.

Hormone replacement therapy : It has been shown that replacement therapy with oestrogens lowers the risk of fractures in post-menopausal women. Their use on a long-term basis is limited by the increased risk of thrombo-embolic events and breast cancer. Raloxifene 60 mg / day, a selective oestrogen receptor modulator (SERM), lowers the risk of vertebral fractures (but not extra-vertebral ones) as well as preventing the development of breast cancer (13). In LC oestrogen therapy is limited by its secondary effects on cholestasis, and transdermal delivery is preferred in order to avoid fist pass liver metabolism (3).

Testosterone may be given to men over 55 years with osteoporosis (14), but this is limited by the fact that it can cause hepatocarcinoma.

Calcitonin 500 mg/day administered intranasally (spray), intramuscularly and subcutaneously inhibits bone resorption, prevents fractures and diminishes osteoporotic bone pains without any major side effects (15). The high cost of therapy has led to its replacement in clinical practice with bisphosphonates.

Bisphosphonates are inorganic analogues of pyrophosphate which inhibit bone resorption. Etidronate (400 mg / day), alendronate (10 mg / day) and risendronate (5 mg / day) are administered orally, whilst ibandronate, minodronate, pamidronate and zoledronic acid are administered intravenously every 3 – 12 months (16). Their secondary effects are limited (diarrhoea, constipation, nausea) but can induce oesophageal and gastric ulcerations and, theoretically, cause upper gastrointestinal haemorrhage in patients with LC. Etindronate and alendronate have been shown to be effective in treating osteoporosis in patients with primary biliary cirrhosis. There are few studies looking at the bisphosphonate therapy in LC and their results are contradictory (17).

Parathormone (s.c. 20μg/ day for 18 months) also inhibits bone resorption, raises bone density and reduces the risk of fractures.

Other therapeutic agents: The therapeutic effects of sodium fluoride, vitamin K, IGF 1, statins, TNFα inhibitors (infliximab), and osteoprotegerine need confirmation through larger studies.

CLINICAL GUIDELINE (18):

- Bone density measurements with DXA should be performed in all patients with liver cirrhosis
- Patients with normal BMD or osteopenia should be advised about general protective measures, given calcium and vitamin D supplements and be re-assessed every 2 years.
- Patients that develop osteoporosis during treatment should be given hormonal therapy, bisphosphonates or calcitonin
- Duration of therapy should last minimum 2 years, some authors suggesting therapy for 5 years in cases of persistently low bone density.

CONCLUSIONS

Osteoporosis is neither the most severe nor the more common complication of liver cirrhosis, but does have an increased prevalence in such patients. Therefore, it is important that its diagnosis and treatment occur as early as possible.

REFERENCES

1. Bikle D. Osteoporosis in Gastrointestinal, Pancreatic, and Hepatic Diseases. In: Marcus R, Feldman D, Kelsey J editors. *Osteoporosis*. New York: Academis Press, 2001, 237-258.
2. *** Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1994; 843: 1-129.
3. Carey E, Balan V. Metabolic bone disease in patients with liver disease. *Curr Gastroenterol Reports* 2003; 5: 71-77.
4. Bernstein CN, Leslie WD, Leboff MS. AGA technical review on osteoporosis in gastrointestinal diseases. *Gastroenterol* 2003; 124: 795-841.
5. Guanabens N, Pares A, Marinoso L et al. Factors influencing the development of metabolic bone disease in primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 1356-1362.
6. Corazza C, Trevisani F, Di Stefano M. Early increase of bone resorbtion in patients with liver cirrhosis secundary to viral hepatitis. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 1392-1399.
7. Gallego-Rojo FJ, Gonzales-Calvin JL, Munoz-tores M et al. Bone mineral density, serum insulin-like growth factor-I, and bone turnover markers in viral cirrhosis. *Hepatol* 1998; 28: 695-699.

8. Gunabens N, Pares A, Marinoso L et al. Factors influencing the development of metabolic bone disease in primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1990 ; 85 : 1356-1362.
9. Pares A, Guanabens N, Alvares I et al. Collagen type I alpha 1 and vitamin D receptor gene polymorphisms and bone mass in primary biliary cirrhosis. *Hepatol* 2001 ; 33 : 554-560
10. Pereira SP, Bray GP, Pitt PI et al. Non-invasive assessment of bone density in primary billiary cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999 ; 11 : 323-328.
11. Jahnsen J, Falch JA, Mowinckel P. Ultrasound measuraments for estimation of skeletal status in patients with IBD. *Scand J Gastroenterol* 1999 ; 34 : 790-797.
12. Angulo P, Therneau TM, Jorgensen A et al. Bone disease in patients with primary sclerosing cholangitis : Prevalence, severity and prediction of progression. *J Hepatol* 1998 ; 29 : 729-735.
13. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH et al. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation Investigators. *JAMA* 1999 ; 282 : 637-645.
14. Vleggaar FP, van Buuren HR, Wolfhagen FH, Schalm SW, Pols HA. Prevention and treatment of osteoporosis in primary billiary cirrhosis. Eur J Gastroenterol Hepatol 1999 ; 11 : 617-621.
15. Hay I, Milinchoc M, Dickson R. A controlled trial of calcitonin therapy for the prevention of post-liver transplantation atraumatic fractures in patients with primary biliary cirrhosis and primary sclerosing colangitis. *J Hepatol* 2001 ; 34 : 292-298.
16. Lemann M, Bonnet J, Allez M. Lesions osteo-articulaires au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *Gastroenterol Clin Biol* 2004 ; 28 : D75-D82.
17. Wolhagen E et al. Cyclical etindronate in the prevention of bone loss in corticosteroid treated primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 1997 ; 26 : 325-330.
18. Collier JD, Ninkovic M, Compston JE. Guidelines on the management of osteoporosis associated with chronic liver disease. *Gut* 2002 ; 50 : 1-9.

NOUTĂŢI

CONSUMUL DE FIBRE ŞI REDUCEREA PROGRESIEI ATEROSCLEROZEI CORONARIENE LA FEMEILE ÎN POSTMENOPAUZĂ

Consumul ridicat de fibre, în special fibre din cereale, a fost asociat cu reducerea riscului evenimentelor şi mortalitaţii cardiovasculare. Scopul a fost examinarea asociaţiei dintre consumul de fibre în general şi consumul de fibre din diferite surse alimentare şi progresia aterosclerozei arterelor coronare printre femeile cu afectiuni existente ale arterelor coronare. Autorii au folosit un studiu prospectiv de cohortă interesând femeile în postmenopauză (n = 229) participând la studiul „Estrogen Replacement and Atherosclerosis Trial". Consumul obişnuit de fibre a fost estimat iniţial folosind chestionare. Coronarografia cantitativă a fost efectuată la început şi după 3,2±0,6 ani pentru a evalua modificările în media diametrului minim al arterelor coronare şi media stenozelor procentuale. Comparativ cu consumul scăzut, consumul a peste 3 g de fibre din cereale/4184 KJ (1000 kcal) sau peste 6 g de fibre în general, pe săptămână, au fost asociate cu un declin mai mic în diametrul arterelor coronare (fibre din cereale : -0,09±0,02 vs. -0,04± 0,02 mm, p=0,03 ; fibre în totalitate : -0,10±0,02 vs. -0,06±0,02 mm, p=0,04), după corelaţia cu vârsta, factorii de risc cardiovascular, consumul de grăsimi saturate şi polinesaturate, colesterolul şi consumul de alcool. Progresia în stenozele procentuale tinde să fie mai mică la femeile cu consum ridicat de fibre din cereale (p=0,01) sau fibre în general (p=0,09). În concluzie, consumul ridicat de fibre din cereale şi de fibre în general este asociată cu o mai mică progresie a aterosclerozei în arterele coronare la femeile în postmenopauză cu afecţiuni existente ale arterelor coronare (Erkkilü AT, Herrington MD, Mozaffarian D et al. Cereal Fiber and Whole-Grain Intake Are Associated With Reduced Progression of Artery Atheosclerosis in Postmenopausal Women Whith Coronary Artery Disease. *Am Heart J* 2005 ; 149 (7) : 94-101).

Corina Macahon

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2005 - vol. 109, nr. 4

EFECTE ALE STRESULUI PSIHIC ASUPRA SĂNĂTĂŢII

Corina Papaghiuc[1], Brânduşa Constantin[1], Cornelia Mihalache[1], Veronica Oprea[2], E.Carja[1]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Disciplina de Medicina Muncii
Facultatea de Bioinginerie Medicală
2 Disciplina de Ergonomie

PSYCHOLOGICAL STRESS EFFECTS ON HEALTH (Abstract): The stress is defined as a self perceived negative or unpleasant impact. Distress is reserved for the experience of specific symptoms such as anxiety or depression. The term stressor covers some environmental circumstances directly or indirectly affecting the individual. As Selye has suggested, we must remember that stress is the great equaliser of biological activities. If we use the same parts of our bodies or minds over and over again, nature has only stress with which to face us out of the routine. As a consequence, unhealthy levels of stress lead to a variety of disorders and illness.

Key words: PSYCHOLOGICAL STRESS, DEPRESSION, DISEASES, DISABILITY

Potrivit OMS, peste 20 ani bolile cronice netransmisibile, generate de stres, vor fi principala cauză a mortalităţii. Un studiu al *Ligii Române pentru Sănătatea Mintală* relevă că peste 30% din români suferă de afecţiuni psihice, iar 60% suferă de tulburări afective (1). Primele referiri au fost făcute în timpul celui de-al doilea război mondial, când, din cauza tensiunii psihice în care stăteau locuitorii Londrei, în timpul bombardamentelor aeriene, cota îmbolnăvirilor de ulcer a crescut la circa 20%, în condiţiile în care în mod normal, procentual este între 3 şi 10%. Hans Selye (1950) a definit noţiunea de "stres" ca fiind sindromul general de adaptare, care are trei stadii: alarmă, de rezistenţă şi de epuizare (2).

Stresul este o reacţie psiho-fizică a organismului generată de agenţi stresori ce acţionează pe calea organelor de simţ asupra creierului, punându-se în mişcare - datorită legăturilor cortico-limbice cu hipotalamusul - un şir întreg de reacţii neuro-vegetative şi endocrine, cu răsunet asupra întregului organism.

Stresul psihic (SP) este o stare de tensiune, încordare, disconfort, determinată de agenţi afectogeni cu semnificaţie negativă, de frustrare sau reprimarea unor motivaţii, de dificultatea sau imposibilitatea rezolvării unor probleme. Există două tipuri de stres psihic distres si eustres.

Distres este termenul se desemnează stresurile care au un potenţial nociv pentru organism. La baza distresului există o neconcordanţă între resursele, abilităţile, capacităţile individului şi cerinţele sau necesităţile impuse acestuia.

Eustresul reprezintă tot o stare de stres, validată printr-o reacţie însoţitoare moderată catecolamică şi cortizolică. Este generat de stimulii cu semnificaţie benefică penru individ (3).

În categoria celor mai cunoscuţi agenţi stresori, specific omului modern se situează: frustrările de ordin profesional, de statut social, conflictele multiple cărora trebuie să le facem faţă, stările de suprasolicitare în plan motivaţional, afectiv sau cognitiv, anticiparea unor ameninţări la adresa integrităţii noastre fizice şi psihice.

În cercetările psiho-fiziologice, în special cele utilizate în scopul surprinderii apariţiei stresului psihic la indivizii sănătoşi sau bolnavi, se utilizează o serie de markeri clinici şi de laborator ai stresului psihic (în special acut) înregistraţi de către medici sau psihologi.

A. Date de observaţie clinică

Mimica: crispată, anxioasă, depresivă, veselă, râs, triumfătoare, extaz.

Tensiunea musculară: hipertonie («încordare»), hipotonie («leşin»), tremurături.

Comportament: *activ* (euforie, excitaţie, furie, agitaţie motorie, strigăte de bucurie); *pasiv* ("blocaj", groază, "mut de fericire", vertij, ameţeli, idem în eustres); *paradoxal* = activ şi pasiv.

Modificări cardiorespiratorii: frecvenţa respiraţiei (hiperventilaţie, apnee, dispnee), puls (tahicardie, bradicardie, extrasistole); TA (creşteri, colaps - leşin); manifestări circulatorii (extremităţi reci, palide, eritem emoţional).

Aparat digestiv: secreţie salivară crescută/scăzută, greţuri, vărsături, diaree, dureri, balonare.

Aparat uro-genital: Modificări uro-genitale: micţiuni imperioase, excitaţie / inhibiţie sexuală.

Sistemul nervos: cefalee, ameţeli, insomnie (tab. I)

TABELUL I

Simptome generate de emoţii (modificări reversibile)

Aparat/ Sisteme	Componente psihofiziologice normale ale reacţiei (corelate somatice, ale emoţiilor)	Tulburări psihosomatice (tulburări mai intense, mai durabile)	Boli psihosomatice (tulburări "fixate", apar constant leziuni histopatologice)
Cardiovascular	tahicardie, fluctuaţii tensionale	palpitaţii, lipotimii, sincope, hiper- sau hipotensiune	tahicardie, paroxistică coronaropatii, HTA, ATS, boala Raynaud
Respirator	suspin, tahipnee	dispnee nevrotică, opresiune respiratorie	astm, tuberculoză, frenocardie
Digestiv	inapetenţă, greutate ("bulgăre") epigastrică, greaţă	bulimie, inapetenţă, spasme, diaree, constipaţie	ulcer gastric sau duodenal, colon iritabil, rectocolită ulcero-hemoragică
Urinar	polakiurie	retenţie urinară, cistalgii cu urini clare	enurezis
Locomotor	tensiune musculară, lipotimie	curbatură, cervicalgii şi lombalgii, astenie musculară	poliartrită reumatoidă, unele reumatisme abarticulare
Endocrin	reacţii diencefalohipofizare şi consecinţele lor, descărcare catecolaminică	amenoree, dismenoree, hipoglicemie	hipertiroidism, tulburări de dinamică sexuală
Nervos	tremor	cefalee, epilepsie "funcţională", hiperstezii	migrenă
Genital	secreţii ale mucoaselor, erecţie	impotenţă, frigiditate, vaginism, sterilitate	ovarită sclerochistică, fibrom
Vizual	lacrimi	inflamaţii (orgelet)	
Cutanat	paloare, roşeaţă, încălzire, răcire	prurit (generalizat sau localizat - vulvar, anal)	urticarie, angioedem, eczeme, peladă, psoriazis
ORL	modificări ale vocii, "nod în gât"	afonie, disfonie (mai frecvent) "voce "gâtuită" şi strănuturi în salve	rinită spasmodică (vasomotorie), sindrom vertiginos

B. Constante umorale în SP : hormonii de stres, glicemia, acizi graşi liberi, colesterol.

C. Indicatori psiho-fiziologici în SP : frecvenţă cardiacă + tensiune arterială ; ECG - ST subdenivelat în cadrul SP survenit pe un cord, de regulă, bolnav) ; tulburări ritm (extrasistole ventriculare) ; pletismografie, aparatul respirator (frecvenţa respiraţiilor, gazometria), galvanometrie cutanată (refluxul psihogalvanic), EMG + EEG, timp de reacţie.

Keiholtz a studiat modalitatea prin care o stare prelungită de stres duce la depresia de epuizare. *Depresia de stres* se instalează după o lungă durată de compulsii emoţionale, după traume psihice repetate şi după o prelungită tensiune afectivă negativă. Din punct de vedere tipologic, depresia de epuizare apare mai frecvent la persoanele cu structură introvertă şi cu uşoare înclinaţii patologice către renunţarea la responsabilităţi. Depresia de stres sau de epuizare se dezvoltă în faze, în decursul a luni şi ani de zile (4)

Prima fază -hiperestezie astenică- este caracterizată prin tensiuni emoţionale, hipersensibilitate, iritabilitate, fatigabilitate pretimpurie, tulburări ale somnului. Hipersensibilitatea, iritabilitatea şi tulburările somnului generează adesea noi surse de conflict şi compulsiune la locul de muncă şi în familie. Durata acestei faze poate fi de luni sau chiar ani de zile.

Ulterior, supraîncărcarea emoţională duce la stadiul tulburărilor funcţionale şi autonome - insomnie, simptome cardiovasculare, dureri de stomac, dereglări sexuale, sindroame algice.

Faza a treia, depresivă, începe din momentul când se produc noi traume fizice sau psihice. În mod frecvent, procesul depresiv este acompaniat de tulburări funcţionale cu puternică tentă psihică - anxietate, scăderea dorinţei de viaţă, scăderea hotărârii şi a capacităţii de decizie, diminuarea autopreţuirii şi grijii faţă de sine. Rapiditatea dezvoltării depresiei de epuizare depinde de intensitatea stresului, de modul în care persoana percepe evenimentele din jur, de răspunsurile pe care le poate pune în funcţiune în situaţiile critice, de raportul dintre satisfacţiile şi insatisfacţiile cotidiene.

La pacienţii expuşi intervenţiilor chirurgicale, depresia de epuizare apare datorită gravităţii bolii (mai ales când acesta este amplificată prin inducţie psihică), ambianţa apăsătoare a spitalului, aşteptării momentului operaţiei cu incertitudinile pe care le comportă acesta şi, fireşte, stresului operator propriu-zis. În asemenea, cazuri, sistemul imunitar este supus unei duble presiuni : din partea focarului patologic deja apărut în organism şi din partea tensiunii psihice generate de conştientizarea şi trăirea bolii ca o ameninţare posibil fatală. Se poate deci presupune că, dacă nu sistemul imunitar în anasamblu, cel puţin unele elemente ale lui vor suferi modificări semnificative care reduc capacitatea de autoapărare a organismului. Mai mult este plauzibilă supoziţia că stresul îşi manifestă efectele sale nociv-dezadaptative primordial prin slăbirea sistemului imunitar (5).

Deci, în afara reacţiilor psiho-comportamentale induse de stresul psihic există o serie de modificări ale întregului organism, inclusiv în sfera reglatorie (psihică, neuroendocrină şi imunitară), induse de cascada de hormoni descărcaţi la comanda creierului care poate conduce la tulburări sau boli psiho-somatice (6).

Deoarece se face frecvent confuzie între noţiunea de tulburări psihosomatice (TPS) şi boli psihosomatice (BPS) s-a încercat realizarea unor concepte clinice reprezentative ale psihosomaticii.

A. TULBURĂRI PSIHOSOMATICE (TPS)

Definiţie : tulburări funcţionale de cauză psihică ample şi prelungite, reversibilitate totală, dar întârziată. *Caracteristici* : cauzate de stresul psihic, manifestări expresive ale emoţiilor sau tulburări de conversie, legătură evidentă între eveniment şi simptome somatice, apar constant şi asemănător la mai mulţi indivizi, probă terapeutică. Instalarea *cronologică a leziunilor* : stres psihic › TPS, repetabile sau reversibile. *Model bio-psiho-socio-ecologic al bolii cu relevarea rolului etiologic al factorului psihic* : suprasolicitarea unor organe fragile, inserate într-un context etiologic plurifactorial al principalelor boli contemporane sau apărând pe un teren somatic indemn (reversibile, de regulă). *Comportamente nocive pentru sănătate, cu "rădăcini" psihice* : fumat, sedentarism, supraalimentaţie, exces de alcool, cafea, droguri. Vulnerabilitatea faţă de stresul psihic. *Clasificare actuală* : tulburări psiho-vegetative (parţial = somatoforme vegetative), tulburări de conversie.

B. BOLI PSIHOSOMATICE (BPS)

Definiţie : boli organice la un individ cu un anume tip de personalitate, condiţionate de un teren de organ vulnerabil la SP. *Caracteristici* : au o bază organică, coexistă cu TPS apărute la acelaşi organ lezat şi alte organe indemne, reversibilitate parţială, evoluţie relativ discontinuă (în pusee). *Instalarea cronologică a leziunilor* : distres : alterare organică › BPS, ireversibile. *Model bio-psiho-socio-ecologic al bolii cu relevarea rolului etiologic al factorului psihic* : factori etiopatogenici : a. predispoziţie de organ : genetică, dobândită ; b. factori psihici specifice organului afectat : 1. trigger-i : evenimente de viaţă (Scala Holmes-Rahe), determinanţi biologici şi fizio-chimici, comportamente nocive pentru sănătate (fumat, sedentarism, droguri etc.) ; comportamente nocive pentru sănătate, cu "rădăcini" psihice ; 2. tip comportamental : boli coronariene, ulcer, hipertensiune etc., neoplazii, infecţii cronice ; vulnerabilitate faţă de stresul psihici : 3. personalitate : trăsături de personalitate accentuate, alexitimie şi alexisomie (o parte din bolnavi). *Clasificare actuală :* boli psihosomatice ; tulburări somato-psihice (sindroame psihice secundare unei boli somatice) : reactive la situaţie (ex. stări depresive), prin "contiguitate" (ex. sindroame halucinatorii în tumori cerebrale sau epuizabile în stări alergice persistente la un proces lezional organic.

În concluzie, stresul psihic reprezintă deci un moment de solicitare a întregului organism, chiar dacă agresiunea agentului stresor se exercită iniţial asupra psihicului, deoarece influenţează, prin "pârghiile" psihosomatice, activitatea tuturor compartimentelor organismului. Istoria naturală a multor boli demonstrează o evoluţie îndelungată preclinică (latentă) a proceselor patologice induse de variaţi agenţi etiologici inclusiv stresul psihici şi aflate într-un echilibru fragil cu forţele de apărare ale organismului ce acţionează în sens reglator homeostazic. De regulă, există o acţiune sumativă a mai multor agenţi etiologici între care şi un stres psihic major, ori stresuri psihice minore, dar repetate (sau cvasicontinue).

BIBLIOGRAFIE

1. Cox T, Griffiths A. *Research on work-related stress*. EASHW, Luxemburg, 2002.
2. Iamandescu IB. *Stresul psihic din perspectiva psihologică şi psihosomatică*. Bucureşti : Ed. Info Medica, 2002.
3. Baban A. *Stres şi personalitate*. Cluj Napoca : Ed. Presa Universitară Clujana, 1998.
4. Keiholtz P. La depression d'epuisement. *Documenta Ciba-Geigy*, 1988 ; 5 : 5-6.
5. Stellman JM, McCann M, Warshaw L et al. *Encyclopedié de Sécurité et de Santé au Travail*. Geneva : BIT, 2002.
6. Iamandescu IB. *Stresul psihic şi bolile interne*. Bucureşti : Ed. All, 1993.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2005 - vol. 109, nr. 4

MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE

ACTUALITĂŢI

ATITUDINEA TERAPEUTICĂ ÎN CARCINOMUL HEPATOCELULAR: REZECŢIA HEPATICĂ ŞI TRANSPLANTUL HEPATIC

Alina Cenuşă
Institutul de Gastroenterologie si Hepatologie Iaşi

HEPATOCELLULAR CARCINOMA THERAPEUTIC ACTION: HEPATIC RESECTION AND LIVER TRANSPLANTATION (Abstract): Hepatocellular carcinoma (HCC) has become a major public health problem since it's incidence is continuously growing and a high mortality is related. The programs have permitted the early detection of HCC in order to apply the curative available treatment strategies. Hepatic resection is still the elective method for noncirrhotic patients with HCC. Tumoral postresection recurrence is frequent (60-70%) and it is represented by intrahepatic metastasis or by the development of a new tumor. Milan criteria for liver transplantation need a new extension; despite the surgical technique improvement and immunosupression, there are still many unknown aspects regarding the selection of the patients and the time needed to find the donor for transplantation. **Key words**: HEPATOCELLULAR CARCINOMA, HEPATIC RESECTION, POSTRESECTION RECURRENCE, LIVER TRANSPLANTATION

Incidenţa hepatocarcinomului este în continuă creştere în ultimele două decade, în special în Europa şi Statele Unite (1). S-au definit programe de screening pentru depistarea precoce a HCC, stadiu în care se poate aplica un tratament cu scop curativ; 50-70% din HCC sunt tratate cu intenţie curativă în Japonia, 25-40% în Europa şi Statele Unite şi mai puţin de 20% în Asia de Sud est (2).

Rezecţia hepatică şi transplantul hepatic sunt considerate tratamente curative, îmbunătăţind istoria naturala a bolii, prelungind supravieţuirea la pacienţii cu tumori de mici dimensiuni: 40-70% la 5 ani versus 20% (3). Rezecţia hepatică este tratamentul de elecţie la pacienţii cu HCC noncirotici - 5% din cazuri în Europa de Vest şi 40% în Asia (4), la pacienţii cirotici având numeroase limite, rezerva funcţională hepatică fiind atent monitorizată preoperator.

REZECŢIA HEPATICĂ

În 1986, Makuuchi et al. (5) au stabilit un algoritm (care a fost ulterior reajustat în 1995) bazat pe 3 variabile: ascita, bilirubina şi retenţia verdelui de indocianina la 15 minute (ICG15). În funcţie de aceşti parametri, Miyagawa, de la Spitalul Universitar din Tokyo, a încercat îmbunătăţirea procedurilor chirurgicale. Realizarea unor segmentectomii reglate este imbunătăţită datorită tehnicii de colorare a teritoriului prin injectarea de colorant vital în ramul venos aferent tumorii cu ajutorul puncţiei ecoghidate după introducerea de catetere cu balonet care blochează circulaţia la acest nivel (6). Prezenţa micronodulilor sateliţi tumorii primare, invazia capsulei şi permeaţia venoasă explică necesitatea extirpării unei mase de parenchim peritumoral în limite oncologice, dar ficatul cirotic limitează drastic aceste manevre. Barcelona Conference Liver Cancer (BCLC) identifică hipertensiunea portală şi nivelul bilirubinei ca fiind variabile de urmărit pentru optima selectare a candidaţilor. Un gradient al presiunii venoase hepatice peste 10 mm este considerat factor nefavorabil postoperator (7), aceasta putând precipita decompensarea hepatică. Aplicând aceste criterii, rata rezecabilităţii rămâne de 5-10%. Indicaţia chirurgicală se referă doar la stadiul A în clasificarea Child-Pugh, dar şi în acest caz agravarea postoperatorie a insuficienţei hepatice rămâne imprevizibilă.

Tehnicile imagistice au un rol crucial pentru stadializarea HCC preoperator. CT helicoidală şi MRI rămân cele mai sensibile metode de diagnostic, cu o acurateţe estimată la 80% (8). Ultrasonografia intraoperatorie are capacitatea de a detecta noduli cu dimensiuni între 0,5 şi 1 cm, contribuind la rezecţiile reglate anatomic.

Trei variabile sunt considerate drept factori prognostici: mărimea tumorii, numărul nodulilor tumorali şi prezenţa invaziei vasculare, candidaţii ideali pentru hepatectomie având tumora unică, ICG15 mai mic de 20%, fără invazie vasculară. Într-un studiu efectuat în Japonia, supravieţuirea la 5 ani postrezecţie a fost de 66% pentru pacienţii cu HCC mai mic de 2 cm, 52% pentru tumori de 2-5 cm şi 37% pentru tumori peste 5 cm (9). În studii largi, supravieţuirea postrezecţie a fost de 57% pentru un singur nodul şi de 26% pentru 3 noduli sau mai mulţi (10). Tumorile infiltrative de mari dimensiuni, formele multinodulare au un grad redus de rezecabilitate precum şi un prognostic nefavorabil.

Invazia vasculară macroscopică este un factor de predicţie pentru supravieţuire şi recurenţe. Invazia microscopică nu poate fi identificată preoperator, studii genomice vor aduce informaţii în aceasta privinţă. Invazia vasculară este asociată cu gradul de diferenţiere histologică, cu mărimea şi numărul nodulilor. Microinvazia vasculară a fost detectată la 20% din tumorile sub 2 cm, la 30-60% din tumorile de 2-5 cm şi la 60-90% din tumorile peste 5 cm.

Alţi factori predictori independenţi sunt: vârsta, comorbidităţile, statusul nutriţional, nivelul alfa-fetoproteinei (AFP), etiologia bolii hepatice.

RECURENŢELE TUMORALE

Recurenţa tumorală postrezecţie este frecventă (60-70%), fiind reprezentată de metastaze intrahepatice sau de dezvoltarea unei tumori de novo (11); 60-70% din recurenţe corespund metastazelor intrahepatice nedetectate intraoperator şi 30-40% sunt HCC de novo. Este principala cauză de deces postoperator.

Factorii care contribuie la apariţia recidivei tumorale şi înrăutăţirea prognosticului evolutiv sunt reprezentaţi de (6):

- prezenţa şi severitatea cirozei
- abuzul de alcool
- HCC multinodular
- tumori peste 5 cm
- absenţa capsulei peritumorale
- formele difuze
- HCC slab diferenţiat histologic
- nodulii sateliţi peritumorali
- invazia venoasă - trombi tumorali
- transfuzia masivă intraoperatorie
- rezecţia insuficientă
- conţinutul în ADN aneuploid
- nivelul AFP.

Tratamentul adjuvant pentru prevenirea recurenţelor este încă în studiu. Chemoembolizarea şi chimioterapia nu aduc beneficii în prevenirea recăderilor (12,13). Iradierea cu I131 a avut efect pozitiv într-un studiu efectuat în Asia stopând recurenţele la 43 de pacienţi (14). Imunoterapia cu Interleukina 2 şi Ac CD3 a redus recurenţele într-un trial cu 150 de pacienţi (2,15). Interferonul a dat rezultate pozitive în 4 studii randomizate care au inclus pacienţi după rezecţie şi după ablaţie percutană (17). Retinoizii au fost utilizaţi pentru prevenirea tumorilor de novo (2,16). Sunt necesare studii multicentrice care să redefinească rolul şi strategia terapiei adjuvante.

Există 3 modalităţi de tratament al recurenţelor: în cazul recurenţelor locale, rezecţia repetată este preferată atunci când tumora ocupă mai puţin de 25% din ficat, tratamentul adjuvant având rezultate inferioare ; a doua posibilitate, transplantul hepatic şi al treilea tip de tratament este tratamentul intervenţional, care depinde de numărul şi localizarea tumorilor, cât şi de severitatea afecţiunii hepatice asociate.

Rezecţia repetată are numeroase limite, depinzînd de tipul de recidivă (frecvent multinodulară), coexistenţa cirozei, precum şi de modificările anatomice produse de prima rezecţie (6).

TRANSPLANTUL HEPATIC

Primul transplant hepatic a fost realizat în 1963 de Starzl et al. (2,25).

Înainte de anul 1990 rezultatele obţinute după transplantul hepatic indicau o supravieţuire de 40% la 5 ani, cu o rată a recurenţelor de la 32 la 54% (2). După 1990 supravieţuirea la 5 ani a crescut la 70%, cu o rată a recurenţelor de 15% (11). Bismuth et al. şi Mazzaferro et al. (2) au stabilit criteriile Milano (pacienţi cu un singur nodul mai mic de 5 cm sau cel mult 3 noduli sub 3 cm) care au permis alegerea candidaţilor "optimi" pentru transplant, cu obţinerea unor rezultate excelente când timpul de aşteptare a fost mai mic de 6 luni. Invazia vasculară şi slaba diferenţiere a tumorilor sunt factori predictivi pentru apariţia recurenţelor (18). Contraindicaţiile transplantului hepatic includ atât contraindicaţiile tratamentului chirurgical clasic, cât şi :

- vârsta peste 56 de ani
- infecţie virală B
- tumora unică mai mare de 5 cm
- tromboza vasculară.

În present, transplantul hepatic tinde să devină "victima" propriului succes (2). În ciuda îmbunătăţirii tehnicilor chirurgicale, a imunosupresiei, a managementului posttransplant rămân multe necunoscute cu privire la alegerea pacienţilor şi la timpul de aşteptare până la găsirea donorului. Se aşteaptă îmbunătăţirea criteriilor Milano.

Tumora: factorii care ţin de tumoră sunt încorporaţi în criteriile convenţionale Milano.

Timp : o necunoscută în această ecuaţie, are un rol deosebit în supravieţuirea pacienţilor cu HCC care aşteaptă pe lista transplantului hepatic. LDLT (living donor liver transplantion) tinde să dea noi dimensiuni acestei probleme şi să elimine dilema timpului (2).

Tratament: pacienţii cirotici cu HCC care se află pe lista de aşteptare a transplantului hepatic necesită monitorizare în funcţie de evoluţia tumorii şi de timpul de dedublare al acesteia. Pentru prevenirea progresiei tumorale se utilizează terapiile ablative şi chemoembolizarea (19). Complicaţiile acestor tratamente (diseminarea tumorală, invazia vasculară, decompensarea hepatică) trebuie comparate cu riscul progresiei tumorale.

Criteriile Milano au adus inovaţii în stadializarea HCC cum ar fi BCLC şi noua TNM prin definirea conceptului de "early" HCC. Este necesară extinderea acestor criterii? Universitatea California, San Francisco, a stabilit noi criterii : un singur nodul mai mic de 6,5 cm sau trei noduli mai mici de 4,5 cm sau diametrul total al tumorii < 8 cm şi au obţinut o supravieţuire la 5 ani posttransplant de 79% (20). Două studii europene propun o extindere modestă a acestor criterii bazate pe marimea tumorii şi pe gradul de diferenţiere histologică (21).

În ultimii 10 ani, LDLT s-a dezvoltat ca o alternativă la transplantul cu donor de la cadavru. Mai mult de 4000 de LDLT au fost efectuate în întreaga lume folosind lobul drept hepatic (22). Diferite studii au raportat rezultate încurajatoare pentru supravieţuire. Primul studiu raporteaza o supravieţuire la 3 ani de 54% (23), în timp ce studiul Mount Sinai arată o supravieţuire la 3 ani de 86% la pacienţii care îndeplinesc criteriile Milano şi de 46% pentru pacienţii cu criterii extinse (2,24). Sunt necesare numeroase studii prospective pentru stabilirea unor criterii extinse in cazul LDLT.

BIBLIOGRAFIE

1. Parkin DM, Bray F. Estimating the world cancer burden : GLOBOCAN 2000. *Int J Cancer* 2001 ; 94 : 153-156.
2. Josep M. Llovet, M. Scwartz, V. Mazzafero : Resection and Liver Transplantion for Hepatocellular Carcinoma. *Semin Liver Dis* 2005, 25 : 181-196.
3. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2003 ; 362 : 1907-1917.
4. Belghiti J, Hiramatsu K, Benoist S. Seven hundred fortyseven hepatectomies in the 1990s : an update to evaluate the actual risk of liver resection. *J Am Coll Surg* 2000 ; 191 : 38-46.
5. Makuuchi M, Hasgawa H, Yamazaki S. Indication of hepatectomy in patients with hepatocellular carcinoma and cirrhosis. 1986 ; 74 : 1225-1230
6. C. Burcoveanu. Chirurgia cancerului hepatic primar şi secundar. 2002 : 156-166.
7. Bruix J, Castells A, Bosch J et al. Surgical resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients : prognostic value of preoperative portal pressure. *Gastroenterol* 1996 ; 111 : 1018-1022.
8. Murakami T, Mochizuki K, Nakamura H. Imaging evaluation of the cirrotic livar. *Semin Liver Dis* 2001 ; 21 : 213-224.
9. Makuuchiu M, Belghiti JB, Belli G et al. IHPBA concordant classification of primary liver cancer : working group report. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2003 ; 10 : 26-30.
10. Ikai I, Arii S, Kojiro M et al. Reevalution of prognostic factors for survival after liver resection in patients with hepatocellular carcinoma in a Japanese nation survey. *Cancer* 2004 ; 101 : 796-802.
11. Llovet JM, Fuster J, Bruix J. Intention to treat analysys of surgical treatament for early HCC : resection versus transplantion. *Hepatol* 1999 ; 30 : 1434-1486.
12. Yamato M, Arii S, Sughara K et al. Adjuvant oral chemoterapy after curative resection of hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 1996 ; 83 : 336-340.
13. Ono T, Nagasue N, Kohno H et al. Adjuvant chemotherapy with epirubicin and carmofur after radical resection of HCC : a prospective randomized study. *Semin Oncol* 1997 ; 24 (suppl 6) : S6-18.
14. Lau WY, Leung TW, Ho SK et al. Adjuvant intra-arterial iodone-131-labelled lipiodol for resectable HCC : a prospective randomised trial. *Lancet* 1999 ; 353 : 797-801.
15. Takayama T, Sekine T. Adoptive immunotherapy to lower postsurgical recurrence rates of hepatocellular carcinoma : a randomised trial. *Lancet* 2000 ; 356 : 802-807.
16. Muto Y, Moriwaki H, Ninnomiya M, Adachi S, Saito A. Prevention of second primary tumors by acyclic retinoid, polyprenoic acid, in patients with hepatocellular carcinoma. *N Eng J Med* 1996 ; 334 : 1561-1567.
17. Ikeda K, Arase Y, Saioth S et al. Interferon beta prevents reccurence of hepatocellular carcinoma after complete resection or abaltion of the primary tumor : a prospecive randomised study of hepatitis C virus-related liver cancer. *Hepatol* 2000 ; 32 : 228-232.
18. Jonas S, Bechstein WO et al. Vascular invasion and histopatholgic grading determine outcome after liver transpalntion for HHC in cirrhosis. *Hepatol* 2001 ; 33 : 1080-1086.
19. Mazzafero V, Regalia E, Doci R et al. Liver transplantion for the treatment of small HCC in patients with cirrhosis. *N Eng J Med* 1996 ; 334 : 693-699.
20. Yao FY, Ferrell L, Bass NM et al. Liver transplantion for HCC : expansion of tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatol* 2001 ; 33 : 1394-1403.
21. Herrero JI, Sangro B, Quiroga J. Influence of tumor characterstics on the outcome of liver transplantion among patients with liver cirrhosis and HCC. *Liver Transpl* 2001 ; 7 : 631-636.
22. Trotter J, Wachs M, Everson G, Kam I. Adult to adult transplantion of the right hepatic lobe from living donor. *N Eng J Med* 2002 ; 346 : 1074-1082.
23. Kaihara S, Kiuchi T, Ueda M et al. Living donor liver transplantion for HCC. *Transplantion* 2003 ; 75 : S37-S40.
24. Gondolesi G, Roayaie S, Munoz L et al. Adult living donor liver transplantion for patients with hepatocellular carcinoma : extending UNOS priority criteria. *Ann Surg* 2004 ; 239 : 142-149.
25. Starzl TE, Marchioro TL, Faris TD. Liver transplantion. *Ann Intern Med* 1966 ; 64 : 473-477.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2005 - vol. 109, nr. 4

CORELAŢII ÎNTRE NIVELUL PLASMATIC AL NT-proBNP ŞI SINDROMUL DE INSUFICIENŢĂ CARDIACĂ

Maria Puşchiţă, P.D. Nanu, Ecaterina Enea, Mihaela Glişici, Ramona-Maria Chendereş
Universitatea de Vest "Vasile Goldiş" Arad
Facultatea de Medicină Generală

THE CORRELATION BETWEEN NT-proBNP PLASMA LEVELS AND HERT FAILURE SYNDROME (Abstract): proBNP represents the precursor of the brain natriuretic peptide (BNP) and is released by the cardiomyocites as a result of the myocardial stretch. It is fractioned into two components, BNP and NT-proBNP. We use more often the determination of NT-proBNP levels in laboratory tests because of its prolonged biological half-time (60-120 minutes, much longer than the BNP half-life). **Aim**: To determine a link between the plasmatic levels of NT-proBNP and heart failure syndrome (HFS). **Material and method**: We studied 40 patients admitted in the Internal Medicine Clinic of the Western University "Vasile Goldiş" Arad, during a two years period (2004-2005). Every patient had a clinical examination, an echocardiography and the determination of NT-proBNP levels. For the determination of the BNP plasmatic levels we used a special kit Elecsys proBNP®, which is now largely available. The NT-proBNP levels were correlated with the HFS diagnosis (the presence of dispneea and the ejection fraction). **Results**: In 29 patients the NT-proBNP levels were above the upper limit of 125 pg/ml, 86% of them being clinically diagnosed with HFS. 11 patients had BNP levels in the normal values range and 4 of them were clinically diagnosed with HFS. Correlating the NT-proBNP plasmatic levels and NYHA class of HF we could establish some guidelines regarding the critical BNP values upon which the diagnostic of HFS is almost certain. The minimum level of BNP at which a patient was diagnosed with HF was 89.9 pg/ml. Levels above 125 pg/ml predicts o risk six times higher for HFS. **Discussions**: The BNP plasmatic values may be modified in hepatic or renal failure, which can cause false high levels of hormone. These situation should be considered possible error sources of diagnosis if the HFS is evaluated only by the means of NT-proBNP plasmatic levels. **Conclusions**: The dosage of plasmatic levels of NT-proBNP is useful into patients with suspected HFS, if the other methods of diagnosis are not reliable. There is a link between the NT-proBNP plasma levels and the NYHA HFS class. However only the dosage of BNP is not sufficient for a correct diagnosis of HFS. **Key words**: BRAIN NATRIURETIC PEPTIDE, HEART FAILURE, DISPNEEA, HEART OUTPUT, ELISA

În ultima decadă, se poate afirma că insuficienţa cardiacă a luat aspectul unei adevărate epidemii. Îmbătrânirea populaţiei şi creşterea duratei de supravieţuire a pacienţilor cu boli cardiovasculare sunt doi factori care conduc la înmulţirea numărului de cazuri de insuficienţă cardiacă. Cu toate acestea, diagnosticul acestei boli rămâne fără modificări fundamentale în ultimele decenii şi este ţinta unor mai multe posibile erori. Astfel, insuficienţa cardică este diagnosticată în prezent prin anamneză, examen clinic obiectiv, ECG, radiografie pulmonară şi evaluarea funcţiei ventriculare stângi. După creşterea prevalenţei cazurilor de insuficienţă cardiacă, se ridică problema dezvoltării unei noi metode diganostice, rapide, obiective şi cu o marjă de eroare redusă.

Pentru că nici un semn clinic nu este patognomonic, insuficienţa cardiacă a fost din totdeauna definită ca un sindrom. Simptomatologia acesteia nu este specifică, iar semnele clinice, chiar dacă au o specificitate crescută, nu au întotdeauna o sensibilitate pe măsură. Un studiu condus de către Chakko et al. arată că între elementele clinice, hemodinamice şi radiologice găsite la un pacient cu posibilă insuficienţă cardiacă apar adesea rezultate conflictuale.

În insuficienţa cardiacă examenul clinic al pacientului are o eficacitate diagnostică scăzută. Majoritatea semnelor, cum ar fi ralurile pulmonare bazale, edemul periferic, distensia jugularelor, refluxul abdomino-jugular şi zgomotele cardiace supraadăugate, nu indică decât o încărcare de volum şi sunt puţin sensibile şi destul de nespecifice pentru pacienţii cu risc de insuficienţă cardiacă.

Din cauză că pacienţii cu insuficienţă cardiacă sunt în general vârstnici şi/sau pluritaraţi, diagnosticul diferenţial al insuficienţei cardiace este dificil. Condiţiile patologice asociate duc diagnosticul de insuficienţă cardiacă în obscuritate şi certitudinea acestuia devine doar apanajul unui clinician cu experienţă deosebită în ceea ce priveşte bolile cardiovasculare, mai ales în stadiile incipiente de boală.

Examenele paraclinice şi imagistice – surse de eroare diagnostică

Examenele paraclinice şi imagistice referitoare la insuficienţa cardiacă, care sunt la îndemâna clinicienilor, nu au acurateţea necesară diagnosticului corect al acestei boli. Printre acestea se numără determinări de laborator, radiografia pulmonară şi ecocardiografia.

Majoritatea clinicienilor se bazează pe radiografia pulmonară. În cazul insuficienţei cardiace, aceasta nu reprezintă o metodă de diganostic sigur, aşa cum se arată în tabelul I, în care sunt prezentate specificitatea şi sensibilitatea acestei metode.

Măsurarea fracţiei de ejecţie este examinarea imagistică neinvazivă care permite cuantificarea funcţiei ventriculare. În consecinţă, valoarea fracţiei de ejecţie poate stabili gradul insuficienţei cardiace precum şi tipul acesteia (sistolică sau diastolică). Necorelarea dintre rezultatele obţinute prin ecocardiografie şi simptomatologia specifică insuficienţei cardiace reprezintă dezavantajul major al ecocardiografiei. Pe de altă parte, ecocardiografia nu este o metodă imagistică la îndemâna cabinetelor de medicina familiei, deci în serviciile de asistenţă medicală primară şi nici nu poate fi efectuată la domiciliul pacienţilor. Costul aparaturii reprezintă încă un impediment în extinderea utilizării pe scară largă a ecocardiografiei, iar pregătirea unui specialist în acest domeniu adaugă costuri suplimentare.

BNP - posibilitate diagnostică în insuficienţa cardiacă

Peptidul natriuretic cerebral (Brain Natriuretic Peptide) - denumit aşa pentru că a fost descoperit prima dată în creierul de porc, face parte dintre peptidele natriuretice, alături de paptidul natriuretic atrial (ANP), peptidul natriuretic tip - C (CNP). Acestea sunt implicate în reglarea tensiunii arteriale prin contrabalansarea sistemului renină-angiotensină-aldosteron (RAA). În

TABELUL I

Limitele examenului clinic în insuficienţa cardiacă

Reflux abdomino-jugular	
	Specifitate 94%, sensibilitate 24% pentru o presiune capilară pulmonară > 18 mmHg
Ralurile pulomoare	
	Valoarea predictivă negativă este doar de 35%
Radiografia toracică – cardiomegalie	
	Nu detectează aproximativ 20% din cazurile de cardiomegalie dovedite ecografic

timp ce sistemul RAA creşte tensiunea arterială, scade diureza şi produce vasoconstricţie, peptidele natriuretice au efecte opuse, crescând eliminarea de sodiu şi apă, cu accelerarea filtrării glomerulare şi inhibarea absorbţiei de sodiu la nivel renal. Peptidele natriuretice scad secreţia de aldosteron şi produc vasodilataţie, prin reducerea tensiunii arteriale şi a volumului lichidian extracelular.

BNP - biochimie

BNP este sintetizat sub formă de prohormon, proBNP la nivelul cardiocitelor, preponderent ale ventricolului stâng, sub influenţa stretching-ului cauzat de supraîncărcarea de volum a inimii stângi. Acesta este eliberat continuu ca răspuns a presiunii şi volumului crescut ventricular.

Din punct de vedere fiziologic, secreţia BNP se corelează cu următoarele situaţii:

- hipertrofia ventriculară stângă;
- disfuncţia ventriculară sistolică sau diastolică;
- presiunea telediastolică crescută a ventriculului stâng;
- presiunea capilară pulmonară şi presiunea atrială crescută.

ProBNP-ul este clivat de o protează în două fracţiuni. Una prezintă un capăt N-terminal, NT-proBNP, iar celalată fracţiune este de fapt cea biologic activă, BNP. Ambele peptide sunt eliberate în circulaţie, dar timpul de înjumătăţire a fracţiunii NT-proBNP este de 60-120 de minute, considerabil mai mare decât a peptidului activ, care este de 22 de minute.

Clearance-ul BNP este rapid şi degradarea sa se produce prin acţiunea endopeptidazelor neutre, a receptorilor endoteliali de clearance şi la nivel renal. Administrarea inhibitorilor de endopeptidaze scade clearance-ul BNP, iar efectele acestuia sunt amplificate.

Valorile plasmatice ale BNP - limita superioară admisă

Valorile fiziologice posibile ale BNP variază de la 0 la 3500 pg/mL. Limita superioară admisă nu are o valoare exactă şi la ora actuală nu este clar delimitată, dar este cunoscut că valori ale BNP mai mari de *100 pg/mL pentru bărbaţi* şi *150 pg/mL pentru femei* sugerează un diagnostic posibil de insuficienţă cardică. Deci valorile critice care ridică suspiciunea existenţei unei insuficienţe cardiace sunt cuprinse în intervalul 100-150 pg/mL.

BNP prezintă variaţii ale concentraţiei plasmatice. Aceste variaţii pot fi provocate de multiple cauze, nu neapărat legate de supraîncărcarea de volum a inimii stângi şi insuficienţa cardică şi pot ţine de:

- Vârstă. Vârstnicii au valori ale BNP discret crescute decât tinerii.
- Sex. Femeile au valori ale BNP mai mari decât bărbaţii.
- Ciroză hepatică asociată. Pacienţii cirotici au valori ale BNP de trei ori mai mare decât un subiect sănătos.
- Insuficienţă renală asociată. Valorile BNP la pacienţii cu insuficienţă renală sunt crescute faţă de normal. Acest lucru poate avea drept cauze: încărcare de volum a inimii stângi, diminuarea metabolizării acestuia, scăderea clearance-ului, funcţie cardiacă deprimată.
- Hipertrofia ventriculară stângă. Nivelul BNP se corelează bine cu vârsta şi indexul de masă a ventricolului stâng.
- Alte situaţii .(bBoli inflamatorii cardiace (miocardite, rejetul de allogrefă cardiacă), ventricol drept aritmogen cu scăderea fracţiei de ejecţie, boală Kawasaki, hipertensiune pulmonară primară, hiperaldosteronism primar, sindrom Cushing) pot cauza, de asemenea, creşterea valorilor BNP în plasmă.

Dozarea BNP - metodă de depistare şi apreciere a evoluţiei insuficienţei cardiace

În insuficienţa cardiacă valorile BNP sunt crescute de aproape 25 ori faţă de cele înregistrate la subiecţii fără insuficienţă cardiacă. Problema care se ridică în legătură cu utilizarea valorilor plasmatice ale BNP sau a NT-proBNP în diagnosticul insuficienţei cardiace este legată de stabilirea valorii limită peste care se consideră ca fiind sigură insuficienţa cardiacă. Acest cut-point variază. De exemplu o valoare limită mai scăzută are o sensibilitate mai mare, dar este mai puţin specifică. O valoare limită a BNP mai ridicată este mai specifică, dar este mai puţin sensibilă pentru diagnosticul insuficienţei cardiace.

SCOPUL STUDIULUI

Din dorinţa de a determina şi de a testa o nouă metodă de diagnostic a insuficienţei cardiace, scopul propus de către actualul studiu este de a determina corelaţia posibilă între valorile plasmatice ale NT-proBNP şi diagnosticul clinic de insuficienţă cardiacă.

MATERIAL ŞI METODĂ

Pentru acest experiment s-au recrutat 40 de pacienţi ai Clinicii Medicale I a Spitalului Clinic Judeţean de Urgenţă Arad. Aceştia au fost selectaţi aleator pe măsura admiterii lor în clinică, fără a exista un criteriu de admitere în studiu.

Parametrii clinico-biologici determinaţi sunt: dispnee, fracţie de ejecţie, valoarea plasmatică a NT-proBNP.

Metoda de dozarea a NT-proBNP a constat într-un chit Elecsys proBNP achiziţionat de către echipa de cercetare. Performanţa analitică a metodei de dozare poate fi sumarizată astfel după cum se observă în tabelul II.

REZULTATE

Lotul cuprins în studiu este format preponderent din femei, cu un raport femei bărbaţi de 3 : 1, cu o medie de vârstă de 63.3 ani.

Pacienţi cu valori NT-proBNP > 125 pg/m. Descriere

Din cei 40 de pacienţi, 29 au prezentat nivele ale NT-proBNP mai mari de 125 pg/ml, cât a fost considerată limita superioară în cadrul acestui studiu. Intervalul de valori ale NT-porBNP situat peste pragul maxim are valoarea maximă determinată de 7078 pg/ml, iar cea minimă de 126.4 pg/ml.

Dintre pacienţii cu valori ale NT-proBNP mai mari de 125 pg/ml, 86% au fost diagnosticaţi clinic cu insuficienţă cardiacă, restul din punct de vedere al metodelor clasice de diagnosticare a insuficienţei cardiace au fost consideraţi sănătoşi, fiind depistaţi cu alte afecţiuni care necesitau internarea.

Prin fragmentarea lotului în funcţie de

TABELUL II

Metoda de dozare a NT-proBNP Kit Elecsys® proBNP: performanţa analitică

■ Principiu de detectare	Doi anticorpi policlonali anti-NT-proBNP (amino acizii 1- 21 şi amino acizii 39 - 50)
■ Metodă	Electrochemiluminescence sandwich immunoassay
■ Calibrator	NT-proBNP sintetic (amino acizii 1-76)
■ Interval de valori	5 - 35,000 pg/ml
■ Precizie: pentru Elecsys 1010, 2010, E170	intra: 0.8 - 3.0% CV total: 2.2 - 5.8% CV
■ Reactivitate încrucişată (BNP, ANP, CNP)	< 0.001%
■ Timp de lucru	18 min
■ Proba	Ser, plasmă (heparin, EDTA)
■ Volumul probei	20 μl
■ Cut-off point (NPV ≥ 97%)	bărbaţi: 93 pg/ml femei: 144 pg/ml
Limita superioară a normalului	125 pg/ml

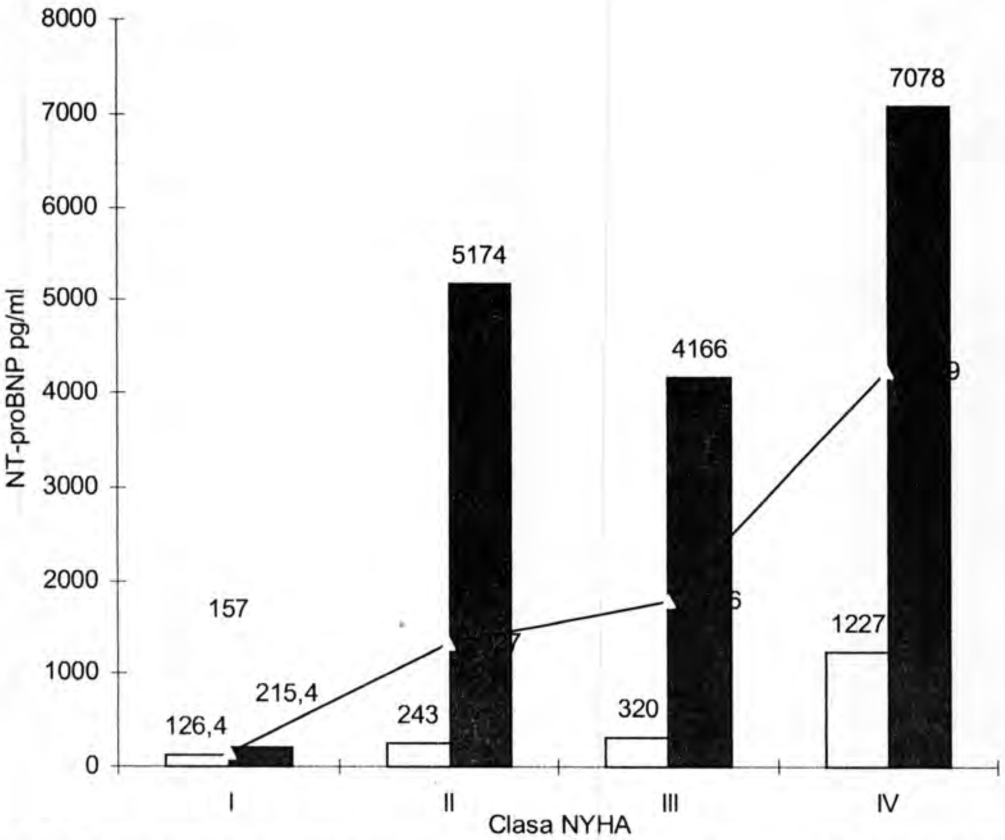


Fig. 1. Valoarea minimă, maximă şi medie a NT-proBNP corelată cu clasa NYHA de IC la pacienţii cu valori NT-proBNP > 125 pg/ml

clasa NYHA a insuficienţei cardiace, s-a obţinut o corelare între valoarea NT-proBNP şi clasa de insuficienţă cardiacă, după cum este ilustrat în fig. 1.

Valoarea minimă a BNP asociată cu dispneea a fost de 126.4 pg/ml şi valori peste 125 pg/ml a BNP s-au suprapus cu diagnosticul clinic de dispnee în 83% din cazuri. Pentru fracţia de ejecţie sub 50% valoarea BNP peste 125 pg/ml a fost corelată în aproximativ 75% din cazuri.

Pacienţi cu valori NT-proBNP < 125 pg/ml. Descriere

Din pacienţii cu valori sub limita superioară a BNP 36% au prezentat diagnostic clinic de insuficienţă cardiacă, sensibilitatea şi specificitatea testului fiind astfel puse la îndoială. Valoarea minimă de la care s-a pus diagnosticul de insuficienţă cardiacă a fost de 53.25 pg/ml, iar cea maximă aproape de pragul recomamdat drept limită superioară de către producătorii kit-ului, 124 pg/ml.

În urma divizării acestor pacienţi pe clase NYHA de insuficienţă cardiacă, s-au obţinut corelaţiile dintre valorile NT-proBNP şi clasa NYHA ilustrate în fig. 2.

DISCUŢII

Dozarea NT-proBNP este utilă în contextul diagnosticului de insuficienţă cardiacă, atunci când mijloacele clinice şi paraclinice convenţionale sunt depăşite. Adeseori valorile plasmatice la BNP atrag atenţia

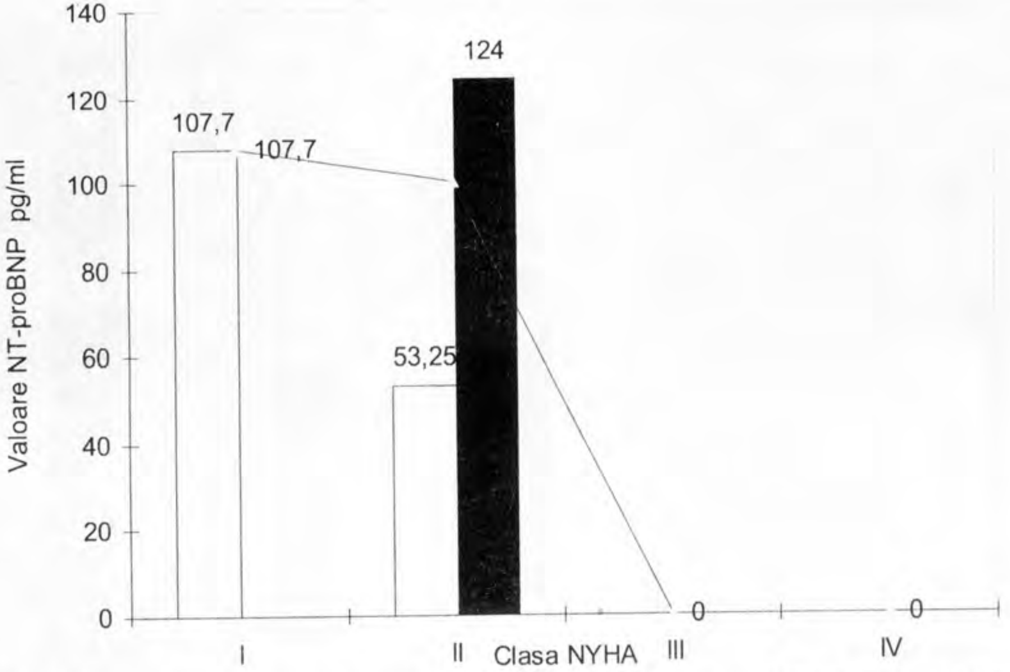


Fig. 2. Valoarea minimă, maximă şi medie a NT-proBNP corelată cu clasa NYHA de IC la pacienţii cu valori NT-proBNP < 125 pg/ml

TABELUL III

Probabilitatea ca un pacient cu NT-proBNP > 125 pg/ml să prezinte IC este de	6 : 1
Probabilitatea ca un pacient cu NT-proBNP < 125 pg/ml să prezinte IC este de	1 : 14
Riscul relativ al unui pacient cu NT-proBNP > 125 pg/ml de a prezenta IC este de	6.14
Valoare medie minimă a NT-proBNP de la care a fost diagnosticată IC este de	89.8

asupra acestui sindrom, dar există şi cazuri în care metoda biochimică dă erori.

Există situaţii în care valorile plasmatice ale NT-proBNP sunt crescute fără a fi vorba de insufucienţă cardiacă. Aceste condiţii includ : vârsta (cu înaintarea în vârstă cresc şi valorile BNP), sexul (la sexul masculin valorile BNP sunt mai mari în general), insuficienţa renală (eliminarea BNP se face pe cale renală), insuficienţa şi ciroza hepatică (o parte din BNP este metabolizat pe cale hepatică), hipertrofia ventriculară stângă (valoarea BNP este în strictă concordanţă cu grosimea peretelui ventricular).

Prin prisma rapidităţii de execuţie a dozării NT-proBNP, această metodă de diagnostic a insuficienţei cardiace se pretează cazurilor neelucidate de clinicianul internist. Astfel, la pacienţii care prezintă dispnee de cauză incertă sau o fracţie de ejecţie mai mică, precum şi semne nespecifice sau sporadice de insuficienţă cardiacă, dozarea BNP este utilă. Diagnosticul clinic asociat cu cel biochimic (dozarea BNP) primează în faţa oricăruia dintre acestea luat separat. Fidelitatea celor două metode asociate este mare, iar ori de câte ori există incertitudini în ceea ce priveşte diagnosticul de insuficienţă cardiacă dozarea BNP este soluţia care trebuie aleasă de către clinician.

CONCLUZII

Creşterea prevalenţei cazurilor de insuficienţă cardiacă a pus problema dezvoltării unei noi metode diagnostice, rapide, obiective şi cu o marjă de eroare redusă.

Problema care se ridică în legătură cu utilizarea valorilor plasmatice ale BNP sau a NT-proBNP în diagnosticul insuficienţei cardiace este legată de stabilirea valorii limită peste care se consideră ca fiind sigură insuficienţa cardiacă. Acest cut-point variază.

Prezentul studiu demonstrează că la un pacient cu valori BNP situate peste limita nornală de 125 pg/ml este probabil ca diagnosticul de insuficienţă cardiacă să fie de 6 ori mai frecvent decât la cei situaţi în limita valorilor normale, cu posibilitatea ca 1 din 14 astfel de indivizi să prezinte insuficienţă cardiacă, chiar cu un NT-proBNP < 125 pg/ml.

Riscul relativ al unui pacient cu valori nT-proBNP > 125 pg/ml de a prezenta diagnostic de insuficienţă cardiacă este 6.14 ori mai mare.

BIBLIOGRAFIE

1. Akiba T, Tachibana K, Togashi K et al. Plasma human brain natriuretic peptide in chronic renal failure. *Clin Nephrol* 1995 ; 44 (suppl 1) : S61–S64.
2. Berger R, Hülsmann M, Strecker K et al. B-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2002 ; 105 : 2392-2397.
3. Burger AJ, Horton DP, LeJemtel T et al. Effect of nesiritide (B-type natriuretic peptide) and dobutamine on ventricular arrythmias in the treatment of patients with acutely decompensated heart failure : The PRECENDENT study. *Am Heart J* 2002 ; 144 : 1102-1108.
4. Cowie MR, Struthers AD, Wood DA et al. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primar y care. *Lancet* 1997 ; 350 : 1349-1353.
5. Davie AP, Francis CM, Love MP et al. Value of the electrocardiogram in identifying heart failure due to left ventricular systolic dysfunction. *BMJ* 1996 ; 312 : 222
6. de Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 1014–1021.
7. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB et al. The epidemiology of heart failure : the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol* 1993 ; 22 (suppl A) : 6A–13A.
8. Hoes AW, Mosterd A, Grobbee DE. An epidemic of heart failure ? : recent evidence from Europe. *Eur Heart J* 1998 ; 19 (suppl L) : L2–L9.
9. Hüllsmann M, Berger R, Sturm B et al. Prediction of outcome by neurohumoral activation, the six-minute walk test and the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire in an outpatient cohort with congestive heart failure. *Eur Heart J* 2002 ; 23 : 886–891.
10. James SK, Lindahl B, Siegbahn A et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease : a Global Utilization of Strategies To Open occluded arteries (GUSTO)-IV substudy. *Circulation* 2003 ; 108 : 275–281.
11. Jernberg T, Lindahl B, Siegbahn A et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide in relation to inflammation, myocardial necrosis, and the effect of an invasive strategy in unstable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2003 ; 42 : 1909–1916.
12. Kazanegra R, Cheng V, Garcia A et al. A rapid test for B-type natriuretic peptide correlates with falling wedge pressures in patients treated for decompensated heart failure : a pilot study. *J Card Fail* 2001 ; 7 : 21–29.
13. Krishnaswamy P, Lubien E, Clopton P et al. Utility of B-natriuretic peptide levels in identifying patients with left ventricular systolic or diastolic dysfunction. *Am J Med* 2001 ; 111 : 274-279.

14. Lee SC, Stevens TL, Sandberg SM et al. The potential of brain natriuretic peptide as a biomarker for New York Heart Association class during the outpatient treatment of heart failure. *J Card Fail.* 2002 ; 8 : 149–154.
15. Maisel AS, Koon J, Krishnaswamy P et al. Utility of B-natriuretic peptide as a rapid, point-of-car e test for screening patients undergoing echocardiography to determine left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 2001 ; 141 : 367-374.
16. Mancini DM, Eisen H, Kussmaul W et al. Value of peak exercise consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation* 1991 ; 83 : 778–786.
17. McCullough PA, Nowak RM, McCord J et al. B-type natriuretic peptide and clinical judgment in emergency diagnosis of hear t failure : analysis from Breathing Not Properly Multinational Study. *Circulation* 2002 ; 106 : 416-422.
18. McCullough PA, Philbin EF, Spertus JA et al. Confirmation of a Heart Failure Epidemic : findings from the Resource Utilization Among Congestive Heart Failure (R.E.A.C.H.) Study. *J Am Coll Cardiol* 2002 ; 39 : 60–69.
19. McDonagh TA, Robb SD, Murdoch DR et al. Biochemical detection of left-ventricular systolic dysfunction. *Lancet* 1998 ; 351 : 9-13.
20. Morrison LK, Harrison A, Krishnaswamy P et al. Utility of a rapid B-natriuretic peptide assay in differentiating congestive heart failure from lung disease in patients presenting with dyspnea. *J Am Coll Cardiol* 2002 ; 39 . 202-209.
21. Nagaya N, Nishikimi T, Okano Y et al. Plasma brain natriuretic peptide levels increase in proportion to the extent of right ventricular dysfunction
22. Polanczyk CA, Rohde LE, Dec GW et al. Ten-year trends in hospital care for congestive heart failure : improved outcomes and increased use of resources. *Arch Intern Med* 2000 ; 160 : 325–332.
23. Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ et al. Plasma brain natriuretic peptide concentration : Impact of age and gender. *J Am Coll Cardiol* 2002 ; 40 : 976–982.
24. Richards AM, Nicholls MG, Espiner EA et al. B-Type natriuretic peptides and ejection fraction for prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 2003 ; 107 : 2786–2792.
25. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K et al. Attenuation of compensation of endogenous cardiac natriuretic peptide system in chronic heart failure — Prognostic role of brain natriuretic peptide concentration in patients with chronic symptomatic left ventricular dysfunction. *Circulation* 1997 ; 96 : 509–516.
26. Zugck C, Haunstetter A, Kruger C et al. Impact of Beta-blocker treatment on the prognostic value of currently used risk predictors in congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002 ; 39 : 1615–1622.

NOUTĂŢI

OBESTATINUL - NOUA SPERANŢĂ ÎN LUPTA ÎMPOTRIVA OBEZITĂŢII

Cercetătorii de la Universitatea Stanford au descoperit un nou hormon care inhibă apetitul producând scăderea în greutate la şobolani. Acest hormon numit, obestatin, derivă din aceeaşi genă ca şi ghrelinul un hormon cunoscut ca inductor al apetitului. Prohormonul numit proghrelin este precursorul atât a ghrelinului cât şi a obestatinului Obestatinul a fost izolat din mucoasa gastrică a şobolanilor şi are un efect opus ghrelinului inhibând apetitul şi peristaltica jejunală. Obestatatinul se leagă de un receptor cunocut ca GPCR39 (G-protein coupled-receptor), diferit de receptorul ghrelinului. Dr. Hsueh et al. consideră că o explorare completă a interacţiunii dintre aceşti doi hormoni poate reprezenta un pas important în tratamentul obezităţii (Zhang JV, Ren PG, Kretchmer OA. Obestatin a Peptide Encoded by the Ghrelin Gene, Opposes Ghrelin's Effects on Food Intake. *Science* 2005 ; 310 : 996-999).

Liviu Lefter

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi – 2005 – vol. 109, nr. 4

TRATAMENTUL CU INHIBITORI AI HIDROXI-METIL-GLUTARIL COENZIMA-A-REDUCTAZEI : O NECESITATE ÎN TRATAMENTUL DISLIPIDEMIEI LA VÂRSTNIC ?

Ioana Dana Alexa[1], Larisa Panaghiu[2], G. Ungureanu[1]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Clinica a IV-a Medicală-Nefrologie
2 Spitalul Clinic "Dr. C.I. Parhon" Iaşi

TREATMENT WITH HYDROXYMETHYLGLUTARYL COENZYME-A-REDUCTASE INHIBITORS IN ELDERLY PATIENTS : IS IT NECESSARY? (Abstract) : **Objective** : To study the benefit of the therapy with hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors (simvastatin) associated with diet in treating dyslipidemia in elderly patients, considering that they are more exposed to sudden death, myocardial infarction and stroke. Efficient and long-term serum cholesterol concentration lowering has beneficial effects on the risk for coronary heart disease as well as on other major cardiovascular risk factors such as hypertension and diabetes. **Methods** : A retrospective study of 84 patients aged ≥ 65 years, admitted in the last 6 months in Medical Clinic IV, was conducted. Admission criteria in the study were : age ≥ 65 years old and high serum levels of cholesterol, tryglicerids and LDL-C/HDL-C ratio. The patient population was divided into two groups : Group I of 40 patients treated for dyslipidemia only with diet and Group II with 44 patients in which was associated treatment with hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors, 10 mg/day. The patients were controlled when admitted in the study and then at 3 and 6 weeks afterwards. **Results** : Serum cholesterol and tryglicerides concentration lowering was modest in Group I at 3 and 6 weeks, maybe because we registered a progressively lowered compliance of patients to hypocholesterolemiant diet. In Group II the results were much better as we obtained significant serum cholesterol and tryglicerides levels lowering after 3 weeks of treatment, and in 32 cases (72%) we had a normal lipid profile after 6 weeks of treatment. The other 12 patients (28%) abandoned treatment after 4 weeks of therapy because of financial reasons. There were no side effects during the treatment with hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. **Conclusions** : The therapy with hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors associated to hypocholesterolemiant diet controlled efficiently dyslipidemia in elderly patients. Diet alone could not control cholesterol and tryglicerides levels, maily because of lack of adherence of the patients to the diet. Based on the fact that dyslipidemia is a major, independent cardiovascular risk factor, we consider that therapy with hydroxymethylglutaryl coenzyme-A-reductase inhibitors is beneficial in elderly patients because of their efficacity, minimal side effects and protection against sudden death, myocardial infarction and stroke. **Key words** : STATINS, ELDERLY, CARDIOVASCULAR RISK

Studiile din ultimii ani au atras atenţia asupra importanţei tratării eficiente a dislipidemiilor la persoanele în vârstă. Acest segment de populaţie prezintă riscul cel mai înalt de a avea un eveniment vascular acut, cerebral sau coronarian. În acest context, corectarea tulburărilor lipidice influenţează pozitiv mortalitatea şi disabilităţile secundare bolilor cardiovasculare, prelungeşte durata şi îmbunătăţeşte calitatea vieţii şi, posibil, scade incidenţa demenţei senile. Populaţia vârstnică, de 65 de ani şi peste, răspunde la fel de bine ca şi populaţia adultă la tratamentul dislipidemiei, fără a înregistra efecte adverse specifice iar raportul beneficiu/risc este mai mare la populaţia vârstnică faţă de contingentele mai tinere. Terapia cu inhibitori ai HMG-CoA reductaza are însă un preţ de cost ridicat, fapt ce ne face să analizăm foarte serios întrebarea : este necesară asocierea tratamentului cu statine la toate persoanele vârstnice cu modificări ale profilului lipidic?

METODE

Am luat în studiu 84 de pacienţi cu vârsta ≥ 65 ani, care au fost internaţi în Clinica a IV-a Medicală în ultimele 6 luni. Criteriile de admitere în studiu sunt prezentate în tabelul I.

Lotul de studiu a fost împărţit în două grupuri : grupul I, format din 40 de pacienţi cu dislipidemie pentru care au primit numai tratament igieno-dietetic şi grupul II, format din 44 de pacienţi care, pe lângă dietă, au primit şi tratament cu inhibitori de HMG-CoA reductază (simvastatin), 10 mg/zi. Pacienţii au fost atent examinaţi clinic şi biologic la intrarea în studiu şi apoi la 3 şi respectiv la 6 săptămâni de la începerea studiului.

REZULTATE

Valorile serice ale colesterolului şi trigliceridelor au fost modest influenţate la pacienţii din grupul I, atât la controlul de la 3 săptămâni cât şi la cel de la 6 săptămâni, ceea ce arată că dieta hipocolesterolemiantă nu şi-a dovedit pe deplin eficacitatea. Una din explicaţiile acestor rezultate constă într-o complianţă tot mai slabă la regimul igieno-dietetic odată cu creşterea intervalului de timp, fie din motive financiare, fie din motive personale (pacientul "se plictiseşte" de dietă), fie din motive gastronomice (alimentele bogate în colesterol conferind savoare), fie pur şi simplu pentru că aportul exogen de colesterol contribuie mai puţin semnificativ la nivelul colesterolemiei totale.

Analiza rezultatelor obţinute la grupul II a arătat reduceri semnificative ale valorilor serice ale colesterolului şi trigliceridelor la 3 săptămâni de la începerea tratamentului, iar la 6 săptămâni am obţinut normalizarea valorilor la 32 de pacienţi

TABELUL I

Criteriile de admitere în lotul de studiu

Vârsta ≥ 65 ani	
Trigliceride serice > 140 mg%	Colesterol seric > 200 mg%
HDL-C < 35 mg%	LDL-C > 130 mg%

TABELUL II

Evoluţia parametrilor lipidici la cele două grupuri de studiu

	GRUPUL I			GRUPUL II		
	Valoarea iniţială	**După 3 săptămâni**	**După 6 săptămâni**	**Valoarea iniţială**	**După 3 săptămâni**	**După 6 săptămâni**
Colesterol seric (mg%)	281 ± 22	240 ± 11	237 ± 5	288 ± 5	211 ± 12	182 ± 10*
Trigliceride serice (mg%)	182 ± 20	178 ± 12	174 ±10	190 ± 13	154 ± 10	138 ±11*
Raport LDL-C/ HDL-C	3,5 ±0,2	3,4 ±0,1	3,4 ±0,2	3,5 ± 0,2	3,0 ± 0,1	3,0 ± 0,2

* $p < 0{,}05$

(72% din cazuri). Restul de 12 pacienţi (28% din cazuri) au întrerupt tratamentul după 4 săptămâni din motive financiare. Nu s-au înregistrat efecte secundare la pacienţii care au urmat tratamentul cu statine. Rezultatele studiului sunt prezentate în tabelul II.

DISCUŢII

Atitudinea clinicienilor faţă de populaţia vârstnică a fost aproape unanimă în ceea ce priveşte profilaxia primară şi secundară în bolile cardiovasculare, aceasta trecând pe planul II deoarece se pornea de la premiza că rolul factorilor de risc cardiovasculari este mai puţin exprimat la acest contingent de vârstă. Mai mult, odată cu statuarea faptului că profilul factorilor de risc se schimbă odată cu înaintarea în vârstă, atenţia s-a concentrat asupra factorilor de risc "noi", specifici, cei consacraţi intrând într-un con de umbră nemeritat. În plus, s-a considerat că vârstnicii au afecţiuni cronice, la care măsurile de profilaxie nu mai au nici un rezultat.

Studii recente (1) evidenţiază rolul primordial al profilaxiei primare şi secundare la populaţia vârstnică, arătând că riscul global de a avea o afecţiune cardiovasculară creşte dramatic odată cu înaintarea în ani (2), majoritatea evenimentelor coronariene apărând după vârsta de 65 de ani (3). Principalii factori de risc cardiovasculari consacraţi cresc odată cu vârsta, în special HTA sistolică, diabetul zaharat sau scăderea toleranţei la glucoză, sindroamele dislipidemice, ceea ce face ca normalizarea profilului lipidic să devină o prioritate la persoanele vârstnice (4). Mai mult, această etapă de vârstă se asociază de obicei şi cu alte boli cronice, iar ritmul de progresie al aterosclerozei este foarte ridicat.

Manifestări subclinice ale bolilor cardiovasculare apar frecvent la persoanele peste 65 de ani. Studiul sănătăţii cardiovasculare la persoanele în vârstă (The Cardiovascular Health Study of Older Persons) (5) arată că aproximativ 60% din populaţia generală şi circa 88% din populaţia cu diabet zaharat au afectare cardiovasculară. Astfel, aplicarea de măsuri terapeutice la vârstnici reprezintă mai degrabă o serie de măsuri de profilaxie secundară deoarece însăşi îmbătrânirea reprezintă un factor de risc cardiovascular.

Majoritatea studiilor clinice recente demonstrează necesitatea tratării dislipidemiilor la vârstnic în vederea scăderii riscului coronarian (6). Procesul de aterogeneză este acelaşi la vârstnic (chiar desfăşurându-se cu o viteză mai mare) ca la adult, iar răspunsul la tratamentul aplicat este acelaşi. În plus, autorii accentuează două elemente deosebit de importante pentru acest segment de populaţie: vârsta biologică devine mai importantă decât vârsta cronologică, iar calitatea vieţii rămâne la fel de importantă (sau mai importantă) decât cantitatea (durata) vieţii. În acest sens, amânarea îmbolnăvirii fără a prelungi neapărat durata de supravieţuire sau aşa numita "ipoteză a comprimării morbidităţii" (7) pare a fi principalul deziderat.

Studiul 4S (The Scandinavian Simvastatin Survival Study) (8) a fost primul care a arătat că tratamentul cu statine la vârstnic scade mortalitatea pacienţilor cu boală coronariană. Au urmat alte trialuri: studiul CARE (The Cholesterol and Recurrent Events trial) (9), studiul LIPID (The Long-term Intervention in Pravastatin and Ischemic Heart Disease trial) (10), studiul WOSCOPS (The West of Scotland Coronary Prevention Study) (11) şi studiul AF/TexCAPS (The Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study) (12) care au confirmat că tratamentul cu statine este la fel de eficient în scăderea evenimentelor coronariene la vârstnic ca şi la populaţia adultă (13). Trialul MIRACLE (Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering trial) (14) demonstrează eficacitatea atorvastatinului în reducerea riscului ischemiei coronariene la pacienţii vîrstnici care au avut un sindrom coronarian acut.

Utilizarea pe scară largă a tratamentului cu statine la persoanele peste 65 de ani are însă un preţ de cost foarte ridicat. De exemplu, dacă jumătate din cei aproximativ 50 de milioane de americani cu vârsta de peste 60 de ani ar primi tratament cu statine, costul terapiei ar fi de aproximativ 300 miliarde $/an, egal cu costul general al bolilor cardiovasculare (13). Totuşi, Prosser et al. (15) arată că prevenţia primară cardiovasculară cu pravastatin la populaţia vârstnică realizează un raport cost/eficienţă mai bun decât la alte grupe de vârstă.

Efecte la fel de bune, deşi mai puţin semnificative, au fost înregistrate şi în prevenţia accidentului vascular cerebral embolic, probabil datorită faptului că persoanele selectate în aceste studii au fost alese pe baza riscului cardiovascular (11,12) şi nu a riscului cerebral. De exemplu, studiul CARE raportează că tratamentul de lungă durată cu pravastatin a redus riscul de a face accident vascular cerebral cu 32% (16), iar studiul LIPID raportează reduceri de 19% (17). Aceste trailuri mai subliniază faptul că majoritatea persoanelor vârstnice luate în studiu preferă să moară decât să supravieţuiască unui accident vascular cerebral major, cu sechele neurologice importante. Povara concomitenţei unor afecţiuni coronariene şi cerebrale este deosebit de apăsătoare pentru vârstnici, fapt ce justifică suplimentar utilizarea terapiei cu statine ca element profilactic fundamental (18).

Nu putem să nu amintim studiile care au investigat rolul dietei bogate în grăsimi, a dislipidemiei şi a tratamentului cu statine în declanşarea demenţei senile (19). Într-o recentă punere la punct a datelor acumulate în această direcţie, Sparks (20) sugerează existenţa unei relaţii de tip cauză-efect între boala coronariană, valorile serice crescute ale colesterolului şi boala Alzheimer.

Efectele secundare ale tratamentului de lungă durată cu satine nu par a fi diferite la populaţia vârstnică faţă de celelalte grupe de vârstă, trialurile demonstrând că vârstnicii au o tolerabilitate şi o complianţă excelente faţă de aceste medicamente.

Cum trebuie tratată dislipidemia la persoanele vârstnice? Autorii acestui studiu consideră că răspunsul la această întrebare trebuie să aibă în vedere gradul de risc cardiovascular individual. Astfel, pacienţii cu boală coronariană diagnosticată sau cu afecţiuni vasculare ce pot fi considerate ca echivalente de risc pentru boala cardiovasculară (de ex. : arteriopatie obstructivă cronică, anevrism de aortă abdominală, afectări carotidiene) sau cu diabet zaharat au risc crescut pentru moarte subită; de exemplu, persoanele asimptomatice dar cu diabet zaharat tip 2 au risc de moarte subită similar cu pacienţii fără diabet dar care au avut un episod coronarian acut în antecedente (21). Persoanele cu risc cardiovascular echivalat pe 10 ani sau cu risc mai mare de 20% calculat pe baza ecuaţiei de calcul a riscului Framingham pot fi asimilate în aceiaşi clasă de echivalenţe coronariene (22). Cu cât riscul este mai mare, cu atât schema terapeutică trebuie să fie mai energică, deci aceste categorii de risc trebuie să primească tratament cu statine asociat celorlalte droguri şi asociat măsurilor igieno-dietetice. Bilanţul funcţional al persoanei în cauză trebuie să ne atragă atenţia asupra eventualelor disfuncţii hepatice şi/sau renale, singurele ce impun precauţii în administrarea terapiei cu statine (23).

Măsurile igieno-dietetice sunt utilizabile numai la persoanele vârstnice cu risc cardiovascular redus, persoane care sunt biologic tinere şi care nu au comorbidităţi. Dieta hipocolesterolemiantă trebuie să formeze baza profilaxiei primare la această categorie de persoane deoarece putem spera că aceştia vor fi mai doritori să-şi schimbe stilul de viaţă, să urmeze dieta şi să combată sedentarismul prin creşterea activităţilor fizice.

Tratamentul cu inhibitori ai HMG-CoA reductaza trebuie să facă parte din prevenţia secundară şi terţiară a pacienţilor cu risc cardiovascular înalt, deoarece în aceste situaţii dieta singură nu obţine efectele scontate. Rezultatele noastre au fost confirmate şi de trialurile recente, ALLHAT (24) şi ASCOT-LLA (25).

Tratamentul dislipidemiei la vârstnic prezintă însă o serie de probleme ce nu se întâlnesc la alte categorii de vârstă: existenţa de obiceiuri adânc înrădăcinate şi greu de modificat, restrîngerea posibilităţilor de a respecta dieta şi un minim de activitate fizică, existenţa unei polimedicaţii (datorită comorbidităţilor frecvente) ce grevează bugetul persoanelor în cauză şi impune luarea de decizii dramatice ("la ce medicament să renunţ?").

Concomitenţa unor afecţiuni de tipul hipotiroidiei (creşte valoarea serică a colesterolului total şi a LDL-C datorită scăderii catabolismului) şi insuficienţei renale cronice accentuează efectele secundare ale tratamentului cu statine.

CONCLUZII

Tratamentul cu inhibitori ai HMG-CoA reductaza în asociere cu dieta hipocolesterolemiantă controlează eficient dislipidemiile persoanelor vârstnice. Încercările de a corecta profilul lipidic numai prin dietă s-au dovedit fără succes, în special datorită scăderii complianţei pacienţilor pe măsură ce intervalul de timp de la iniţierea dietei creşte. Este strict necesar a se evalua riscul cardiovascular individual înainte deciderii introducerii terapiei cu statine, persoanele cu risc scăzut beneficiind, într-o primă etapă, doar de măsuri igieno-dietetice. Pacienţii cu risc cardiovascular înalt necesită asocierea terapiei cu statine care s-au dovedit a fi deosebit de eficiente în prevenirea morţii subite, infarctului acut de miocard şi accidentului vascular cerebral. Comorbidităţi ca hipotiroidismul şi insuficienţa renală cronică pot accentua efectele adverse ale statinelor şi pot compromite rezultatele.

BIBLIOGRAFIE

1. Grundy SM. Statin therapy in older persons. *Arch Intern Med* 2002; 162 (12): 1329-1331.
2. Manolia TA, Pearson TA, Wenger NK et al. Cholesterol and heart disease in older persons and women: Review of an NHLBI workshop. *Ann Epidemiol* 1992; 2 (1-2): 161-176.
3. *** American Heart Association. *2001 Heart and Stroke Statistical Update.* Dallas: AHA, 2001.
4. Miura DS. Controversies in the treatment of hypercholesterolemia in the elderly: who should be treated and how? *Am J Geriatr Cardiol* 2004, 10 (3): 152-158.
5. Barzilay JI, Spiekerman CF, Kuller LH et al. Prevalence of clinical and isolated subclinical cardiovascular disease in older adults with glucose disorders: The Cardiovascular Health Study. *Diabetes Care* 2001; 24 (7): 1233-1239.
6. Kreisberg RA, Oberman A. Lipids and atherosclerosis: Lessons learned from randomized controlled trials of lipids lowering and other relevant studies. *J Endocrinol Met* 2005; in press.
7. Fries JK. Physical activity, the compression of morbidity, and the health of the elderly. *J R Soc Med* 1996; 89 (2): 64-68.
8. *** Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Study (4S). *Lancet* 1994; 344 (8934): 1383-1389.
9. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels: Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. *N Engl J Med* 1996; 335 (14): 1101-1109.

10. Hunt D, Young P, Simes J et al. Benefits of pravastatin on cardiovascular events and mortality in older patients with coronary heart disease are equal to or exceed those seen in younger patients. Results from the LIPID trial. *Ann Intern Med* 2001 ; 134 (10) : 931-940.
11. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia : West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995 ; 333 (20) : 1301-1307.
12. Downs JR, Clearfield M, Weis S et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels : Results of AFCAPS/TexCAPS, Air Force/ Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998 ; 279 (20) : 1615-1622.
13. Ansell BJ. Should physicians be recommending statins for most older Americans ? *Clin Geriatr* 2002 ; 10 (9) : 33-42.
14. Schwartz GG, Olsson AG et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes : The MIRACL study. A randomized controlled trial. *JAMA* 2001 ; 285 (13) : 1711-1718.
15. Prosser LA, Stinnett AA, Goldman PA et al. Cost-effectiveness of cholesterol-lowering therapies according to selected patient characteristics. *Ann Intern Med* 2001 ; 132 (10) : 769-779.
16. Plehn JF, Davis BR, Sacks FM et al. Reduction of stroke incidence after myocardial infarction with pravastatin : The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) study, the CARE Investigators. *Circulation* 1999 ; 99 (2) : 216-223.
17. White HD, Simes RJ, Anderson NE et al. Pravastatin therapy and the risk of stroke. *N Engl J Med* 2000 ; 343 (5) : 317-326.
18. Hebert PR, Gaziano JM, Chan KS et al. Cholesterol lowering with statin drugs, risk of stroke, and total mortality : an overview of randomized trials. *JAMA* 1997 ; 278 (4) : 313-321.
19. Gotto AM. Pleiotropic events of statins : Do they matter ? *Curr Opin Lipidol* 2001 ; 12 : 391-394.
20. Sparks DL, Martin TA, Gross DR et al. Link between heart disease, cholesterol and Alzheimer's disease : A review. *Microsc Res Tech* 2000 ; 50 (4) : 287-290.
21. Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl Med J* 1998 ; 339 (4) : 229-234.
22. *** Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Panel III). *JAMA* 2001 ; 285 (19) : 2486-2497.
23. Oberman A, Kreisberg RA. Lipid management in older patients. *Clin Geriatr* 2004 ; 10 (9) : 46-52.
24. *** The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care. *JAMA* 2002 ; 288 : 2998-3007.
25. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than average cholesterol concentrations, in the (ASCOT-LLA) : a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2003 ; 361 : 1149-1158.

NOUTĂȚI

FACTORI PREDICTIVI AI NEUTROPENIEI INDUSE DE CHIMIOTERAPIA ANTINEOPLAZICĂ

La pacienții neoplazici febra poate să aibă mai multe etiologii, dintre cele neinfecțioase cel mai des citată este terapia citostatică. În 2005 Lyman GH et al, au identificat mai mulți factori de risc bacteriemic la acest grup de pacienți : profilaxia antifungică, profilaxia cu quinolone, număr absolut de monocite ($> 0,1x10^9/L$), neutropenia ($> 0,5x10^9/L$), CRP>90mg/L, recădere leucemică, stare generală alterată (Lyman GH, Lyman CH, Agboola A. Risk Models for Predicting Chemotherapy-Induced Neutropenia. *The Oncologist* 2005 ; 10 : 427-437).

Carmen Pînzaru

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi – 2005 – vol. 109, nr. 4

REMISIUNEA REFLUXULUI VEZICO-URETERAL PRIMAR SUB TRATAMENT MEDICAL LA COPIL

R. Russu, Mihaela Munteanu, Florentina Cucer, Cristina Gavrilovici, O. Brumariu
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T.Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Clinica a IV-a Pediatrie

REMISSION OF PRIMARY VESICOURETERAL REFLUX IN CHILDREN WITH MEDICAL MANAGEMENT (Abstract): We studied the spontaneous resolution rate in children with primary vesicoureteral reflux (VUR) and the interference of some specific factors. We reviewed the records of 110 children (14 days – 16 years) admitted in the 4th Pediatric Clinic Iaşi with primary VUR, between 1994 – 2003, which had exclusive medical management and minimum one follow-up cystogram. We used Kaplan-Meier curves to analyze the resolution rate of VUR during the follow-up in relation with initial grade, diagnostic age, gender, recurrent urinary tract infections (UTIs) and the presence of renal scarring. The remission rate for all the cases was 70%, with differences based on the reflux grade: 100% for grade I and 45% for grade IV. The cases diagnosed during infancy recovered faster than those diagnosed after this period. The presence of renal scarring and breakthrough UTIs increased the remission time. In conclusion the majority of patients with VUR resolved during medical management, the remission rate being influenced by the reflux grade, presence of renal scarring and breakthrough UTIs. **Key words**: VESICOURETERAL REFLUX, REMISSION, SPONTANEOUS, CHILD

Atitudinea terapeutică medicală, bazată pe profilaxia antibiotică a recidivei infecţiei de tract urinar (ITU) în aşteptarea remisiunii spontane, se recomandă astăzi la majoritatea pacienţilor cu reflux vezico-ureteral (RVU) primar, intervenţia chirurgicală antireflux fiind rezervată numai anumitor cazuri riguros selecţionate (1). Fundamentul acestei atitudini este oferit de studiile clinice şi experimentale care au demonstrat tendinţa către remisiune spontană a RVU primar, în principal prin alungirea tunelului submucos odată cu creşterea copilului şi acceptarea ipotezei că RVU primar neinfectat nu produce noi cicatrici renale (2). Obiectivul lucrării constă în aprecierea ratei de remisiune spontană a RVU primar şi a factorilor care o pot influenţa.

MATERIAL ŞI METODĂ

Din 163 pacienţi cu RVU primar internaţi în Clinica IV Pediatrie în perioada iunie 1994 – decembrie 2003 şi trataţi exclusiv medical am selectat un lot de 110 pacienţi cu vârsta între 14 zile – 16 ani, la care s-a efectuat cel puţin o a doua cistografie de urmărire. Restul de 53 copii au fost excluşi datorită pierderii din evidenţă prin neprezentarea la controalele programate. Pacienţii au fost investigaţi cistografic după ITU diagnosticate în clinică, sau pentru evaluarea ITU recidivante diagnosticate anterior în ambulatoriu. 4 pacienţi s-au prezentat în stadiu de insuficienţă renală terminală şi 2 au fost depistaţi ecografic antenatal cu hidronefroză. Gradul refluxului detectat prin cistografie micţională radiologică a fost definit prin sistemul utilizat de Studiul Internaţional al Refluxului (IRS) (3). În condiţiile unui reflux bilateral de grade diferite, am încadrat cazul după gradul maxim de reflux. Prezenţa cicatricilor renale a fost investigată prin scintigrafie renală cu DMSA (defecte de fixare corticală a radiotrasorului), practicată la 33 pacienţi, iar în 8 cazuri, cicatricile au fost depistate doar prin ecografie renală (ştergerea limitei dintre corticală şi medulară, diferenţe între dimensiunile celor 2 rinichi mai mari de 1,5 cm.). Pacienţii au fost menţinuţi pe profilaxie antibiotică continuă, alături de recomandări privind consumul corespunzător de lichide, combaterea constipaţiei şi educaţie micţională (micţiuni la interval de 2 ore). Urmărirea cazurilor a variat între 12 şi 98 luni şi s-a realizat prin: efectuarea de uroculturi lunare în ambulatoriu, controale în clinică la 3 - 6 luni sau cu ocazia recidivelor ITU şi repetarea cistografiei la interval de 12-18 luni, până la remisiunea refluxului. Numărul mediu de cistografii/pacient a fost 2,2 (2-7 cistografii). Cazurile au fost clasificate în funcţie de rezultatele ultimei cistografii de control astfel: RVU remis (absenţa refluxului), ameliorat (diminuarea gradului iniţial al refluxului sau transformarea din bilateral în unilateral) şi staţionar (persistenţa aceluiaşi grad de reflux). S-au realizat curbe Kaplan Meier pentru estimarea ratei de remisiune şi urmărirea relaţiei acesteia cu următorii parametrii: gradul iniţial al refluxului, uni/bilateralitatea sa, vârsta la diagnostic, sexul pacienţilor, cicatricile renale şi recidivele ITU sub tratament medical. Pentru compararea influenţei diferiţilor factori analizaţi asupra ratei de remisiune şi aprecierea diferenţelor statistice ce apar, s-a utilizat testul neparametric Log-Rank.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Lotul a cuprins 110 pacienţi din care 77 fete şi 33 băieţi, cu un raport pe sexe F : B de 2,3 în favoarea fetelor. Vârsta medie la diagnostic a fost de 5,03 ani (2 săptămâni-16 ani), iar perioada medie de urmărire a fost de 37.9 luni (12-98 luni) (1 - 8.3 ani). S-au înregistrat recidive ITU la 45 de cazuri (40%). Cicatricile renale s-au pus în evidenţă imagistic la 35 de cazuri (33%), majoritatea prin scintigrafie cu DMSA (77%) şi în 8/35 cazuri (33%) prin ecografie.

Remisiunea globală s-a înregistrat la 70% din cazurile studiate (tab. I). Rata de remisiune a fost însă influenţată de gradul iniţial al RVU, fiind de 100% la pacienţii cu RVU de grad I, 76% la gradul II, 72% la gradul III şi 45% pentru cei cu RVU de grad IV. Datele obţinute sunt în concordanţă cu rezultatele lui Huang şi colab, care au raportat o rată de remisiune pe termen lung de 92% pentru RVU gradul I, 76% pentru gradul II, 62% pentru gradul III şi 32% pentru gradul IV (4).

Curbele Kaplan-Meier de estimare a timpului de remisiune în funcţie de gradul RVU (fig. 1) au evidenţiat o remisiune foarte rapidă a gradului I în comparaţie cu celelalte grade (p = 0,01776 - Log-Rank Test), iar la celălalt capăt al spectrului de gravitate, gradul IV a demonstrat evoluţia cea mai lentă, comparativ cu RVU uşor şi moderat (I,II,III) (p = 0,02081 - Log-Rank

TABELUL I

Rata şi timpul mediu estimat de remisiune în funcţie de gradul RVU

Gradul RVU	Nr. cazuri	Nr. cazuri remise (%)	Timpul mediu estimat de remisiune (luni)
I	7	7 (100%)	12,8
II	26	20 (76,92%)	29,8
III	57	41 (71,93%)	28,8
IV	20	9 (45%)	34,2
Total	110	77 (70%)	29,0

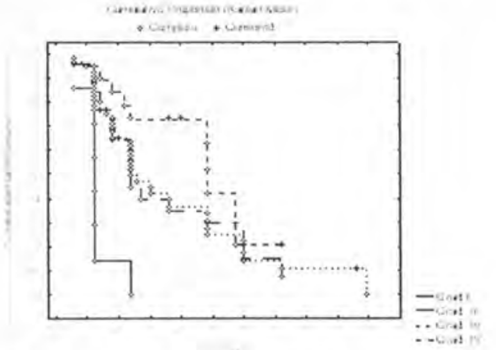


Fig. 1. Curbele Kaplan-Meier ale timpului de remisiune în funcţie de gradul RVU

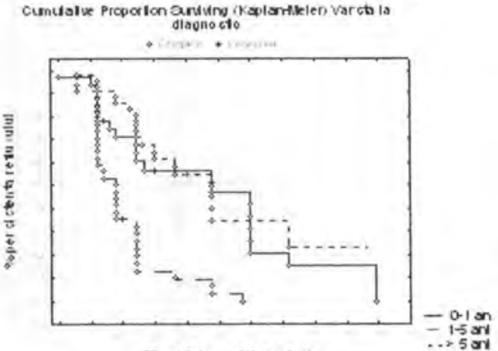


Fig. 3. Curbele Kaplan-Meier ale timpului de remisiune în funcţie de vârsta la diagnostic

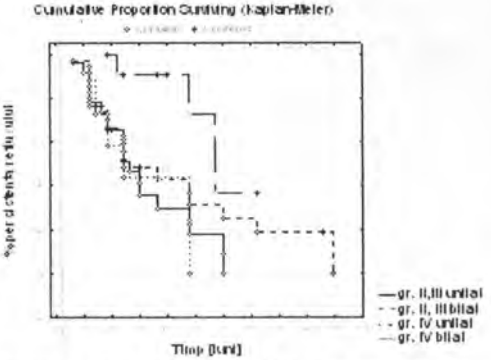


Fig. 2. Curbele Kaplan-Meier ale timpului de remisiune în funcţie de gradul RVU, uni/bilateralitate

Test). În marea majoritate a studiilor, gradul refluxului apare ca fiind elementul esenţial pentru aprecierea probabilităţii de remisiune (5,6).

Urmărind curbele Kaplan-Meier ale timpului de remisiune în funcţie de gradul RVU şi uni/bilateralitate (fig. 2), nu se remarcă influenţa bilateralităţii asupra ratei de remisiune în refluxurile uşoare şi moderate (II, III), în schimb refluxul sever bilateral are o rată de remisiune semnificativ mai mică faţă de gradul IV unilateral (p=0.02817). Acesta din urmă are o rată de remisiune apropiată de refluxurile moderate (gr. II, III). Numeroşi autori au raportat că refluxul bilateral de grad înalt are o şansă mică de remisiune comparativ cu cel unilateral, pe când influenţa bilateralităţii asupra remisiunii refluxurilor uşoare şi moderate este minimă (7).

Estimarea ratei de remisiune în funcţie de vârstă este arătată în figura 3.

Pacienţii cu vârste între 0 – 1 an înregistrează o evoluţie favorabilă mult mai rapidă în primii 2 ani de la diagnostic (remisiune de 87.17%), cu o diferenţă semnificativ statistic (p=0.00, CI=95%) faţă de copii diagnosticaţi după vârsta de 1 an. În schimb rata remisiunii este similară între pacienţii diagnosticaţi între 1-5 ani şi cei diagnosticaţi după 5 ani. Prin asumarea ipotezei că remisiunea refluxului apare prin maturarea tractului urinar inferior, rata de remisiune ar trebui să fie sporită în perioadele de creştere semnificativă, când au loc şi schimbările urodinamice benefice. Semnificaţia perioadei de dezvoltare precoce a fost sugerată şi de Skoog et al. care au notat o perioadă semnificativ mai scurtă până la remisiune la copiii diagnosticaţi înaintea vârstei de 1 an (1,44 vs 1,85 ani) (8). În contrast, McLorie nu a găsit diferenţe ale timpul de remisiune pentru refluxul de grad mare (III, IV) între copiii mai mici de 1 an sau cei mai mari (9). De-a lungul copilăriei creşterea graduală acţionează lent, cumulativ, prin schimbări constante, sugerată de o rată de remisiune de 15-20 % / an, rată notată de Smellie şi Normand (10). Un

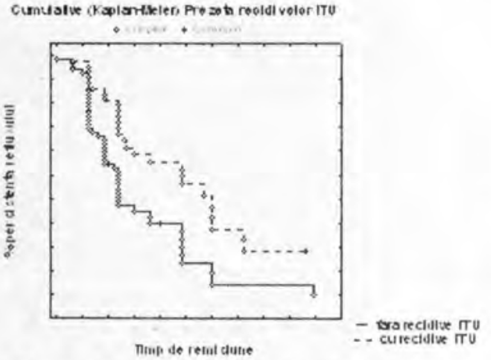


Fig. 4. Curbele Kaplan-Meier ale timpului de remisiune în funcţie de prezenţa recidivelor ITU

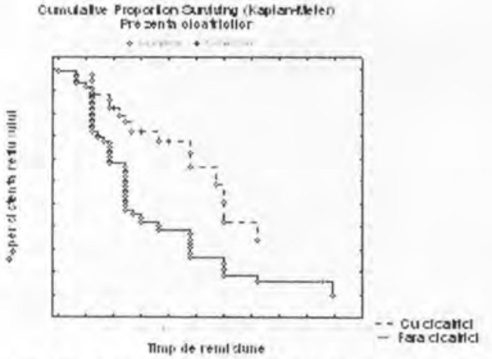


Fig. 5. Curbele Kaplan-Meier ale timpului de remisiune în funcţie de prezenţa cicatricilor

studiu recent a arătat că remisiunea refluxului continuă cu o rată similară (de aproximativ 20%) şi la pacienţii diagnosticaţi după vârsta de 5 ani (11).

Analiza remisiunii pe sexe nu arată diferenţe semnificative între timpii de remisiune între fete şi băieţi ($p>>0.05$, $p=0.13$), în concordanţă cu datele din literatură (5).

Prezenţa recidivelor ITU sub tratament medical a crescut semnificativ ($p=0.0008$) timpul de remisiune (fig. 4). Într-un studiu prospectiv asupra unui lot de 115 copii cu RVU dilatat, Sjostrom şi colab. au notat o incidenţă de 47 % a recidivelor ITU în ciuda profilaxiei antibiotice şi o corelaţie semnificativă a acestor cazuri cu persistenţa refluxului (12).

De asemenea, prezenţa cicatricilor a crescut semnificativ timpul de remisiune (curba Kaplan-Meier concavă) ($p=0.0025$, $p<0.05$) (fig. 5). Smellie a arătat că nivelul de remisiune al refluxului la pacienţii cu cicatrici renale este de 50% comparativ cu un procent de 80% pentru cei fără cicatrici (13).

CONCLUZII

Majoritatea cazurilor de RVU primar studiate (70%) au avut o evoluţie favorabilă privind remisiunea refluxului, sub tratament conservator.

Factorul principal de influenţă al ratei remisiunii a fost gradul refluxului (100% pentru gradul I şi 45% pentru gradul IV), cea mai mică rată de remisiune fiind constatată la RVU grad IV bilateral (3 din 12 cazuri).

Cazurile de RVU diagnosticate la sugari s-au remis mai rapid comparativ cu cele diagnosticate după această vârstă. În schimb nu s-au constatat diferenţe semnificative între grupele de vârstă 1-5 ani respectiv peste 5 ani, tendinţa către remisiune menţinându-se şi la copilul mare.

Prezenţa cicatricilor renale şi a recidivelor ITU s-au corelat semnificativ cu o rată de remisiune mai scăzută.

BIBLIOGRAFIE

1. Elder JS, Peters CA, Arant BS Jr. et al. Pediatric vesicoureteral reflux Guidelines Panel summary report on the management of primary vesicoureteral reflux in children. *J Urol* 1997 ; 157 : 1846-1934.
2. Rushton HG. Vesicoureteral reflux and scaring. In : Barratt TM, Avner ED, Harmon WE editors. *Pediatric Nephrology*. 4th ed. Lippincot Williams & Wilkins, 1999, 851-866.

3. Lebowitz RL, Olbing H, Parkkulainen KV et al. International system of radiographic grading of vesicoureteral reflux. International Reflux study in Children. *Pediatr Radiol* 1985 ; 15 : 105-111.
4. Huang FY, Tsai TC. Resolution of vesicoureteral reflux during medical management in children. *Pediatr Nephrol* 1995 ; 9 : 715-718.
5. Averous M, Biserte J, Doré B. Le reflux vésico-rénal primitif de l'enfant et de l'adulte, *Progres en urologie* 1998 ; 8 (5) : 671-940.
6. Schwab CW, Wu HY, Selman H et al. Spontaneous resolution of vesicoureteral reflux : a 15-year perspective. *J Urol* 2002 ; 168 : 2594-2599.
7. Wennerstöm M, Hansson S et al. Disappearance of vesicoureteral reflux in children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998 ; 152 : 879-883.
8. Skoog SJ, Belman AB, Majd M. A nonsurgical approach to the management of primary vesicoureteral reflux. *J Urol* 1987 ; 138 : 941-946.
9. McLorie GA, McKenna PH, Jumper BM et al. High grade vesicoureteral reflux : Analysis of observational therapy. *J Urol* 1999 ; 144 (2) : 537-540.
10. Smellie JM, Normand I. Reflux nephropathy in childhood. In : Hodson J, Kincaid-Smith P editors. *Reflux nephropathy*. New York : Masson, 1979, 14-20.
11. Connoly L, Zurakowski D et al : Natural history of vesicoureteral reflux in girls after age 5 years. *J Urol* 2001 ; 166 : 2359-2363.
12. Sjostrom S, Sillen U, Bachelard M, Hansson S, Stokland E. Spontaneous resolution of high grade infantile vesicoureteral reflux. *J Urol* 2004 ; 172 (2) : 694-698.
13. Smellie J, Jodal U et al. Outcome at 10 years of severe vesicoureteral reflux managed medically : Report of the International Reflux Study in Cildren. *J Pediatr* 2001 ; 139 (5) : 656-663.

NOUTĂŢI

ÎNLOCUIREA CICLOSPORINEI A CU MICOFENOLAT MOFETIL LA COPII CU SINDROM NEFROTIC

Nefrotoxicitatea ciclosporinei A (CyA) ca efect advers, este bine cunoscut în tratamentul copiilor cu sindrom nefrotic (NS) cortico-dependent (SD) şi cortico-rezistent (SR). Autorii au analizat nouă copii (3.3-15.7ani) cu SD sau SR NS la care s-a înregistrat descreşterea GRF, măsurată cu clearance de inulină (CIN) în timpul tratamentului cu CyA. Micofenolatul mofetil (MMF) a fost introdus treptat până la atingerea dozei de 1g/1,73m^2 de două ori pe zi. Tratamentul cu Cy A a fost întrerupt după introducerea terapiei cu MMF iar corticoterapia orală a fost redusă dacă a fost posibil. După un interval de urmărire mediu de 261 zile nu s-a înregistrat nici un efect advers al MMF, cum ar fi diareea sau tulburări hematologice. După înlocuirea CyA cu MMF, copiii cu SD NS au păstrat remisiunea, fără proteinurie, iar cei cu SR NS nu au prezentat nici o modificare în proteinuria reziduală. Nivelul proteinelor serice nu s-a modificat semnificativ la nici unul dintre subiecţii analizaţi. GRF s-a îmbunătăţit de la 76,9±4,8 la 119,9±5,9 mL/1,73 m^2 / min ($P<0{,}001$). Corticoterapia orală a fost redusă la o medie a dozei de prednison de la 0,85 (0,26-2,94) mg/kg/zi pre-MMF la 0,29 (0-1,1) mg/kg/zi ($P=0{,}026$), iar tensiunea arterială a scăzut moderat după întreruperea CyA, dar diferenţa nu a avut semnificaţie statistică. Autorii conchid că schimbarea CyA cu MMF prezintă siguranţă la copiii cu SD NS şi SR NS în privinţa efectelor adverse, precum şi în însuşi controlul bolii, cel puţin pe termen scurt. Întreruperea tratamentului cu CyA conduce la o rapidă ameliorare a funcţiei renale la aceşti copii, adesea asociată cu spaţierea corticoterapiei, ceea ce poate aduce beneficii velocităţii creşterii staturale, tensiunii arteriale şi chiar aspectului fizic (Ulinski T, Dbourg L, Said MH, Parchoux B, Ranchin B, Cochat P. Switch from cyclosporine A to mycophenolate mofetil in nephrotic children, *Ped Nephrol* 2005 ; 20 (4) : 482-485).

Mihaela Munteanu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2005 - vol. 109, nr. 4

PREMATURITATEA - FACTOR DE RISC AL MORBIDITĂŢII LA SUGAR

Laura Florescu, Cristiana Dragomir, Magda Buhuş
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Clinica de Puericultură

PREMATURITY - RISK FACTOR FOR MORBIDITY IN INFANTS (Abstract): The premature child from the anatomo-physiological deficiencies represents one of the most important medical problems. In this context we present the results of an retrospective study on 2 lots of infants followed for one year in the Infant Care Clinic of Iasi. The first lot was formed by infants with a normal weight at birth and the second one by premature infants. At this two lots we study the age of admitance in Clinic, the care period, the nutritional status, the total number of diseases, the type of affections. We study the most frequent affections of infants such as: respiratory, digestive, otic, cutaneo-mucousis. The total number of diseases was 61 for the first lot and 153 for the second lot. From the affections the most frequently were respiratory diseases 60% for the first lot and 104% for the second lot ($p < 0.01$). The digestive affections were presented at 47.5% of first lot of children and 92% for the second one ($p<0.001$); the otic affections 25% for the first lot and 50% for the second one ($p <0.05$); cutaneo-mucousis affection were represented by 20% from the first lot and 60% for the second one ($p<0.001$). **Conclusions**: The prematurity continued to represent one of the most important risk factors of morbidity to infant, for that to those children we must to grant a special medical care. **Key words**: MORBIDITY, PREMATURITY, RISK FACTORS

Frecvenţa crescută a naşterilor premature cu urmările lor precoce şi îndepărtate asupra sănătăţii copiilor şi chiar a adulţilor, constituie o problemă importantă medico-socială (1).

Copilul cu greutate mică la naştere nu este un nou-născut sau un sugar în miniatură. Prin deficienţele anatomo-fiziologice şi prin îngrijirile speciale pe care le pretind, aceşti copii reprezintă una dintre cele mai importante probleme medicale (2).

Din analiza statisticilor publicate în literatura medicală rezultă că incidenţa naşterilor de copii cu greutate mică este de 9-10% din totalul copiilor născuţi vii, iar supravieţuirea este corelată cu greutatea la naştere, fiind de 20% pentru cei cu 500-600g, 85-90% pentru cei cu 1250-1500g şi 99% pentru greutatea de 1500-2000g (3,4).

Copilul cu greutate mică la naştere are o rezistenţă scăzută. Infecţiile evoluează latent, fără febră, cu alterarea stării generale îmbrăcând uneori caracter septicemic (2, 5,6).

În lucrarea de faţă s-a cercetat relaţia dintre greutatea mică la naştere şi apariţia precum şi evoluţia infecţiilor la sugar.

MATERIAL ŞI METODĂ

S-a efectuat un studiu retrospectiv pe două loturi de sugari ocrotiţi în Clinica de Puericultură Iaşi timp de 12 luni:

- lotul I - martor, alcătuit din 40 sugari, născuţi la termen, cu o greutate normală la naştere;

- lotul II - alcătuit din 50 prematuri din care 28 de gradul I (cu vârsta gestaţională între 34-36 săptămâni şi greutatea la naştere cuprinsă între 2 000-2 500 g) şi 22 de gr. II (cu vârsta gestaţională între 30-33 săptămâni şi greutatea la naştere între 1 500 - 2 000 g).

La cele două loturi s-a urmărit: vârsta la internarea în Clinică, perioada ocrotirii în colectivitate, starea de nutriţie, numărul total de îmbolnăviri, tipurile de afecţiuni.

Obiectivele studiului au fost compararea morbidităţii la prematuri în afara perioadei neonatale precoce, cu morbiditatea copiilor născuţi la termen, cu o greutate normală la naştere, în vederea stabilirii semnificaţiei statistice a morbidităţii.

Pentru prelucrarea statistică a datelor s-a utilizat testul χ^2, principiul metodei matematice folosite fiind compararea statistică a unei caracteristici cantitative (indice de morbiditate, în două serii de observaţii).

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Din cei 40 copii care au alcătuit lotul martor, 28 (70%) au avut vârsta la internare între 0-3 luni, 4 (10%) între 4-6 luni şi 8 (20%) între 7-12 luni (fig. 1).

Din cei 50 prematuri ai lotului II, 21 pacienţi (42%) au fost prematuri de gradul I şi 11 pacienţi (22%) au fost prematuri de gradul II cu vârsta la internare între 0-3 luni, 7 pacienţi (14%) au fost prematuri de gradul I şi 6 pacienţi (12%) au fost prematuri de gradul II cu vârsta între 4-6 luni, 5 pacienţi (10%) au fost prematuri de gradul II cu vârsta între 7-12 luni (fig. 1).

Perioada de ocrotire:

- la copiii lotului martor a fost:
  - între 3-6 luni la 8 copii (20%);
  - între 7-12 luni la 32 copii (80%).
- la copiii lotului II:
  - între 3-6 luni la 9 prematuri de gradul I(18%) şi 9 de gradul II (18%);
  - între 7-12 luni la 19 prematuri de gradul I (38%) şi 13 prematuri de gradul II (26%) (fig. 2).

Starea de nutriţie la internare:

- lotul I martor: -10 copii (25%) au fost eutrofici; - 11 copii (27,5%) au prezentat malnutriţie protein-calorică (MPC) gr.I; - 18 copii(45%) MPC gr.II; - 1 copil (2,5%) MPC gr.III.
- lotul II: - 6 copii(12%) au fost eutrofici; - 14 copii (28%) au avut MPC gr.I; - 18 copii (36%) MPC gr.II; - 12 copii (24%) MPC gr.III (fig. 3).

Analiza morbidităţii pe perioada ocrotirii la cele două loturi s-a efectuat pentru afecţiuni respiratorii, digestive, otice, cutanate şi mucoase (tab. I).

În prelucrarea datelor am folosit testul χ^2 care a permis compararea statistică a indicelui de morbiditate la cele două loturi studiate.

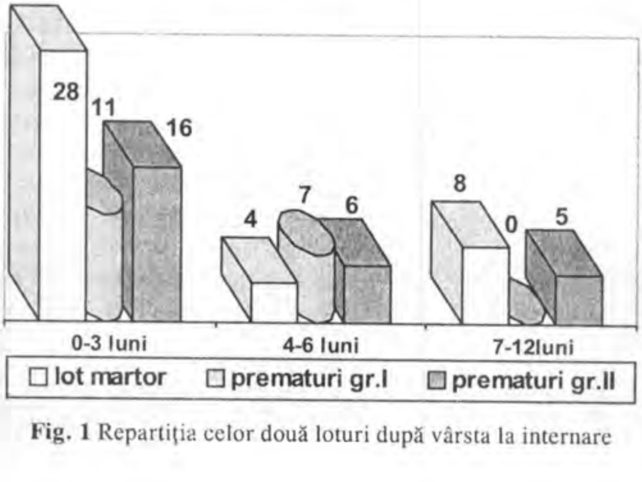


Fig. 1 Repartiţia celor două loturi după vârsta la internare

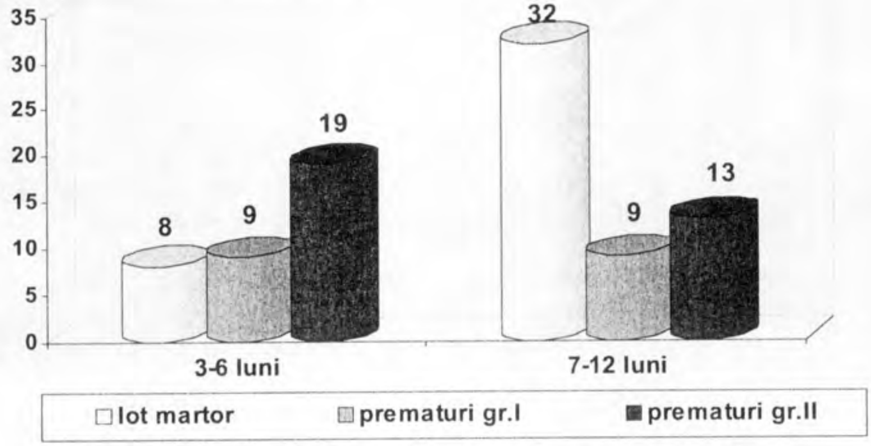


Fig. 2. Repartiţia celor două loturi după durata perioadei de ocrotire.

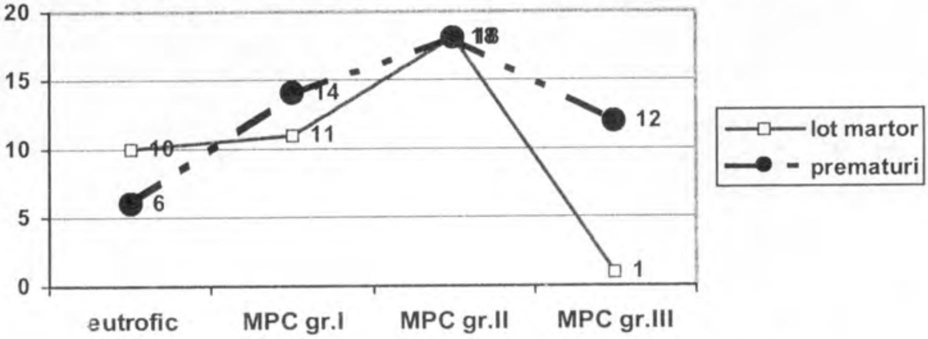


Fig. 3. Repartiţia celor două loturi în funcţie de starea de nutriţie

TABELUL 1

Numărul total de îmbolnăviri la cele două loturi de copii

Infecţii	**Martori**		**Prematuri 50 copii**				**TOTAL Prematuri**	
			Gr. I		**Gr. II**			
	40 copii	**%**	**28 copii**	**%**	**22 copii**	**%**	**50 copii**	**%**
Respiratorii	24	60	18	64,2	34	154	52	104
Digestive	19	47,5	17	60,7	29	131,8	46	92
Otice	10	25	11	38,9	14	63,6	25	50
Cutanate şi mucoase	8	20	12	42,8	18	81,8	30	60
TOTAL	61		58		95		153	

Algoritmul de calcul utilizat:

$$\chi^2 = \frac{(FO - FT)^2}{FT}$$

unde: FO reprezintă frecvenţele observate; FT reprezintă frecvenţele teoretice.

Diferenţa va fi semnificativă când χ^2 calculat este mai mare decât χ^2 tabelar.

Numărul total de îmbolnăviri a fost de 61 pentru copiii care au alcătuit lotul I martor şi 153 pentru lotul II cu copii născuţi prematur. Ca cifră absolută se remarcă un

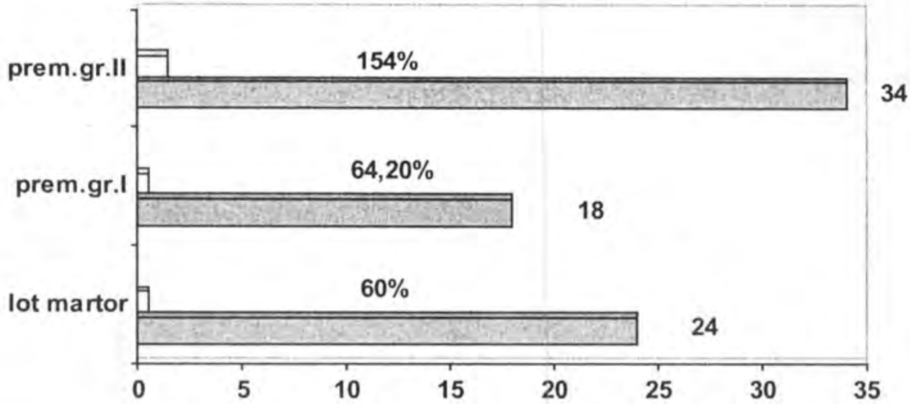


Fig. 4 Repartiția afecțiunilor respiratorii la cele două loturi

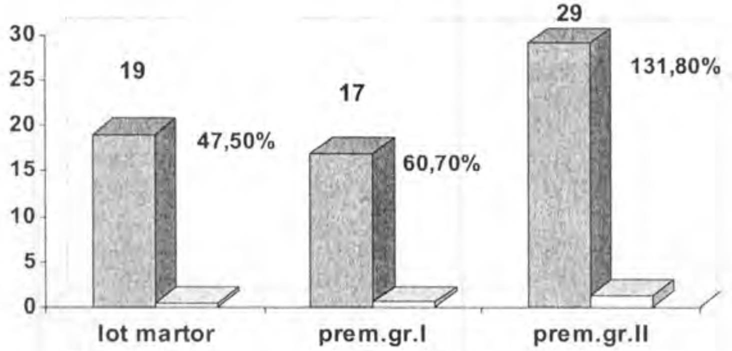


Fig. 5. Repartiția afecțiunilor digestive la cele două loturi

număr de 2,34 ori mai mare de îmbolnăviri la copiii care au alcătuit cel de al doilea lot. Datele obținute în studiul nostru confirmă datele publicate în literatura de specialitate a ultimilor ani, în care se admite că sugarii care au avut o greutate mică la naștere au o predispoziție crescută spre a dezvolta patologie în cursul evoluției ulterioare. Ei pornesc din start cu o greutate mică și prezintă frecvent tulburări de creștere și de dezvoltare neuro psihică, comparativ cu subiecții născuți la termen (7).

Patologia respiratorie a fost cea mai frecvent întâlnită la ambele loturi (bronhopneumonii, pneumonii interstițiale, traheobronșite). Copiii care au alcătuit lotul I martor au prezentat infecții respiratorii în proporție de 60%, în timp ce la copiii prematuri care au alcătuit lotul II incidența acestora a fost de 104%. Prelucrarea statistică a acestor date a evidențiat o diferență semnificativă statistic ($p < 0,01$). Din datele obținute se remarcă de asemenea o incidență crescută a afecțiunilor respiratorii la copiii prematuri de gr.II 154%, față de 64,2% la cei de gr.I (fig. 4). Datele obținute sunt similare cu cele din literatură, unde se apreciază că prevalența infecțiilor respiratorii corelează semnificativ cu gradul de prematuritate (90% din copii cu greutate mică la naștere, în special cei cu greutate sub 1500g, dezvoltă afecțiuni respiratorii în mica copilărie). Impactul afectării respiratorii corelează și cu "scorul de oxigen", adică cu tipul și durata reanimării respiratorii neonatale (8).

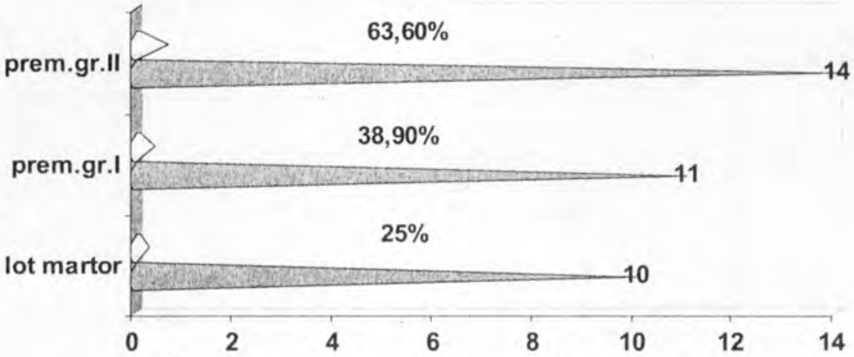


Fig. 6. Repartiţia afecţiunilor otice la cele două loturi

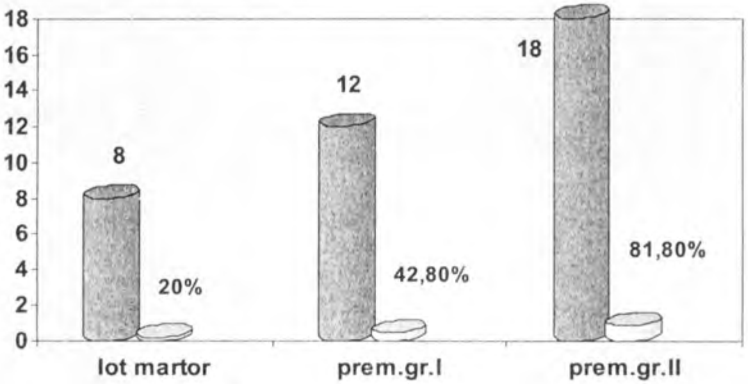


Fig. 7. Repartiţia afecţiunilor cutanate şi mucoase la cele două loturi

Afecţiunile digestive au fost infecţii cu Salmonella, Shigella, E. coli şi altele neprecizate ; 47,5% dintre copiii lotului martor şi 92% dintre copiii lotului II au prezentat acest tip de afecţiuni, diferenţa fiind semnificativă statistic ($p < 0,001$). Se evidenţiază din nou incidenţa crescută a afecţiunilor la copiii prematuri de gr.II - 131,8% faţă de 60,7% la prematurii de gr.I (fig. 5).

Afecţiunile otice au fost prezente la 25% dintre copiii lotului martor şi la 50% dintre copiii prematuri, diferenţa fiind moderat semnificativă ($p< 0,05$). Se remarcă aceeaşi incidenţă crescută a acestor afecţiuni 63,6% la copiii prematuri gr. II faţă de 38,9% la prematurii de gr.I (fig. 6).

Afecţiunile cutanate şi mucoase reprezentate de piodermite şi conjunctivite au fost de 20% pentru copiii din lotul I şi de 60% (de 3 ori mai multe) pentru copiii din lotul II. Prelucrarea statistică a arătat o diferenţă semnificativă statistic($p < 0,001$). Se menţine aceeaşi incidenţă crescută a afecţiunilor, de 81,8% la prematurii de gr.II faţă de 42,8% la prematurii de gr.I (fig. 7).

CONCLUZII

Prematuritatea reprezintă un important factor de risc al morbidităţii la sugar îndeosebi în apariţia afecţiunilor respiratorii, digestive, otice şi cutaneo-mucoase.

Cu cât vârsta gestaţională şi greutatea la naştere este mai mică cu atât frecvenţa afecţiunilor este mai crescută.

Copilul prematur necesită o supraveghere medicală specială, continuă, mai ales în primul an de viaţă, în scopul prevenirii apariţiei îmbolnăvirilor.

BIBLIOGRAFIE

1. Hack M, Caron B, Rivers A, Fanaroff A. The very low birth weight infant : the broader spectrum of morbidity during infancy and early childhood. *Dev Behav Pediatr* 1983 ; 4 : 243-249.
2. Paneth NS. The problem of low birth weight. *Future Child* 1995 ; 5 : 19-34.
3. Escobar JG, Joffe S, Gardner MN, et al. : Excess morbidity and mortality of Low birth weight (LBW ; <2500 g) newborns compared with newborns born at a normal weight. *Pediatrics* 1999, 2 : 104-106.
4. Hack M, Klein NK, Taylor HG. Long-term developmental outcomes of low birth weight infants. *Future Child* 1995 ; 5 : 176-196.
5. McCormick MC. The contribution of low birth weight to infant mortality and childhood morbidity. *N Engl J Med* 1985 ; 312 : 82-90.
6. Ciofu Carmen. Bolile nou născutului - Prematuritatea în : *Tratat de Pediatrie*, red. Ciofu E., Bucureşti : Ed. Medicală, 2001, 143-195.
7. Sang IK, Vohr B, Oh W, Growth and neurodevelopmental outcome of very low birth weight infants intrauterine growth retardation - comparison with control subjects matched by birth weight and gestational age. *J. Pediatrics*, 1993 ; 123 : 618 - 24.
8. Chan KN, Elliman A, Bryan E, Silverman M, Respiratory simptoms in children of low birth weight, *Arch.Dis.Child.*, 1989, 64 : 1294-1304.

NOUTĂŢI

UTILIZAREA ACIDULUI HIALURONIC ÎN TERAPIA GINGIVITEI

Un grup de cercetători de la Universitatea Johannes Gutenberg din Mainz, Germania, şi-a propus studierea eficienţei aplicaţiilor locale de acid hialuronic în tratamentul gingivitei. Studiul a fost realizat pe un număr de 60 de pacienţi ambulatorii, nefumători, cu stare generală favorabilă, care prezentau semne clinice de gingivită. Lotul de studiu, format din 40 de pacienţi (cu distribuţie egală pe sexe), cu media vârstei de 32,8 ± 11,3 ani, a fost tratat utilizând aplicaţii locale de acid hialuronic sub formă de spray, de 5 ori/zi, timp de 1 săptămână. Lotul martor (fără terapie cu acid hialuronic) a fost format din 20 de pacienţi (în număr egal femei şi bărbaţi), cu media vârstei de 31,3 ± 9,3 ani. Parametrii clinici urmăriţi au fost reprezentaţi de indicele DMF-T (decayed, missed, filled teeth), API (approximal plaque index), SBI (sulcus bleeding index), PBI (papilla bleeding index) şi GCF (gingival crevicular fluid), aceştia fiind măsuraţi la diverse intervale de timp : la debutul studiului (T1), la 3 zile (T2), la 7 zile (T3). Rezultatele studiului indică reducerea indicelui SBI la lotul tratat cu acid hialuronic (de la 72,9 ± 19,5% la momentul T1 la 50,3 ± 21,1% la momentul T2, iar la momentul T3 valoarea înregistrată a fost de 40,7 ± 23%). Valorile indicelui PBI înregistrate la grupul tratat cu acid hialuronic au fost de 1,6 la momentul T1, 1 la momentul T2 şi 0,7 la momentul T3. În cazul grupului tratat cu acid hialuronic, GCF a cunoscut o scădere, valorile medii înregistrate fiind de 16,3 la momentul T1, 11,8 la momentul T2 şi 7,9 la momentul T3. În situaţia lotului martor, aceiaşi indici au înregistrat modificări nesemnificative statistic. Nu s-au înregistrat modificări semnificative statistic în ceea ce priveşte valorile indicelui de placă ale fiecărui lot de-a lungul perioadei studiate. Rezultatele studiului demonstrează că aplicaţiile locale de preparate conţinând acid hialuronic reprezintă un adjuvant util în terapia gingivitelor (Pistorius A, Martin M, Willershausen B, Rockmann P. The clinical application of hyaluronic acid in gingivitis therapy. *Quintessence Int* 2005 ; 36 (7-8) : 531-538).

Irina Grădinaru

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2005 - vol. 109, nr. 4

IRM ÎN PANCREATITA ACUTĂ

D. Negru, V. Fotea, M. Grigoraş, Liliana Moisii, C. Daniil
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Clinica Radiologică "Prof. dr. Gh. Chişleag"

IRM IN ACUTE PANCREATITIS (Abstract): 26 patients with clinical and biological suspicion of acute pancreatitis were examined by MRI. The general indications for pancreatic MRI were: suboptimal or equivocal CT or ultrasonography findings (e.g. focal pancreatic enlargement with no mass discernable on CT or US), contraindications to iodinated contrast administration (e.g. contrast allergy history and renal failure). Using fast scanning techniques most of them with breath holding and fat saturation MRI was able to depict the lesions involved (e.g. the presence and distribution of necrotic areas and fluid collections, the existence of subsequent chronic pancreatic changes) which are consistent with CT findings. MRCP demonstrated etiology, like cholelithiasis. **Key words**: PANCREATITIS, CHOLELITHIASIS, MRI, MRCP

SCOP

Demonstrarea rolului IRM în diagnosticul şi stadializarea leziunilor din pancreatita acută.

MATERIAL ŞI METODĂ

Studiul are caracter retrospectiv, şi s-a efectuat pe un lot de 26 pacienţi exploraţi în Clinica Radiologică în perioada iulie 2001 - august 2002 pentru suspiciunea clinică de pancreatită acută. Indicaţia pentru examen IRM pancreatic s-a făcut în condiţiile în care examenele ecografice sau CT au fost echivoce sau au existat contraindicaţii pentru examenul CT cu substanţă de contrast (teren alergic - inclusiv istoric sugestiv pentru alergie la material de contrast iodat, sau probe renale alterate ori istoric de insuficienţă renală).

Examinarea IRM s-a efectuat pe un echipament General Electric "Signa Horizon 1,0T".

Protocolul de examinare a inclus secvenţe rapide ponderate T1 şi T2, cu breath-holding şi saturarea grăsimii, în majoritatea cazurilor fără contrast paramagnetic (cu excepţia cazurilor în care s-a suspicionat o tumoră, inclusiv când a existat necesitatea diferenţierii de leziuni de pancreatită cronică). MRCP a fost efectuat cu secţiuni subţiri şi groase pentru a depista eventuala litiază coledociană.

REZULTATE

Aspectele constatate la examenul IRM sunt superpozabile celor ce pot fi identificate CT: creşterea de volum a glandei, edem peripancreatic, fuzee lichidiene (dimensiuni variabile) în spaţiul peripancreatic sau în spaţiile pararenale; de asemenea s-au evidenţiat arii de necroză glandulară asociat cu fuzee lichidiene mezenterice şi în cavitate peritoneală, liber sau organizat sub forma unor colecţii. O altă descoperire frecventă a fost reacţia lichidiană pleurală unilaterală (stângă de cele mai multe ori) sau bilaterală. În cazurile leziunilor acute dezvoltate pe forme de pancreatită cronică, s-au evidenţiat în plus calcificări, structuri nodulare, pseudochişti sau chişti pancreatici.

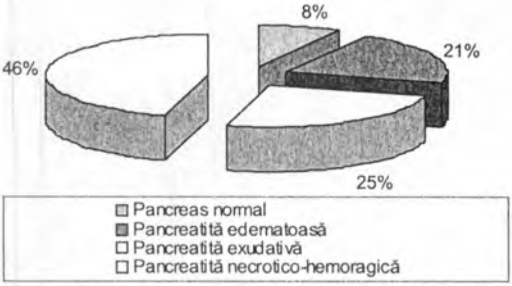


Fig. 1. Distribuţia cazurilor în funcţie de tipul leziunilor

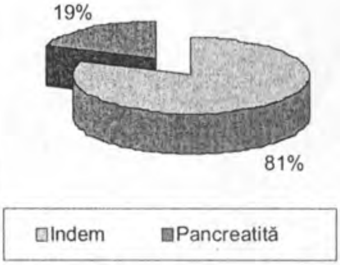


Fig. 2. Distribuţia cazurilor funcţie de statusul anterior al pancreasului

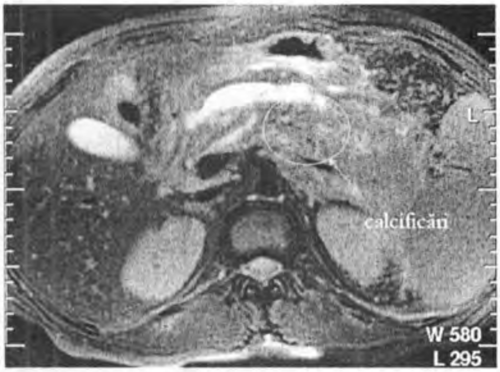


Fig. 3. Pancreatită acută pe fond de pancreatită cronică

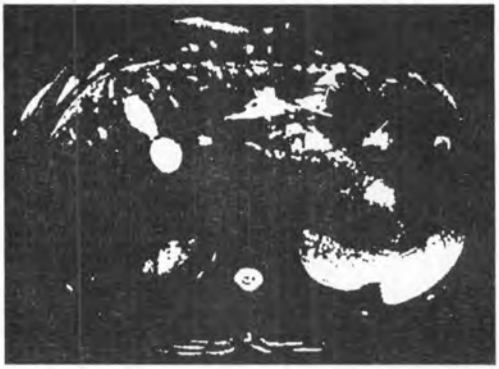


Fig. 4. Pancreatită acută edematoasă : creşterea de volum a glandei cu aspect discret neomogen

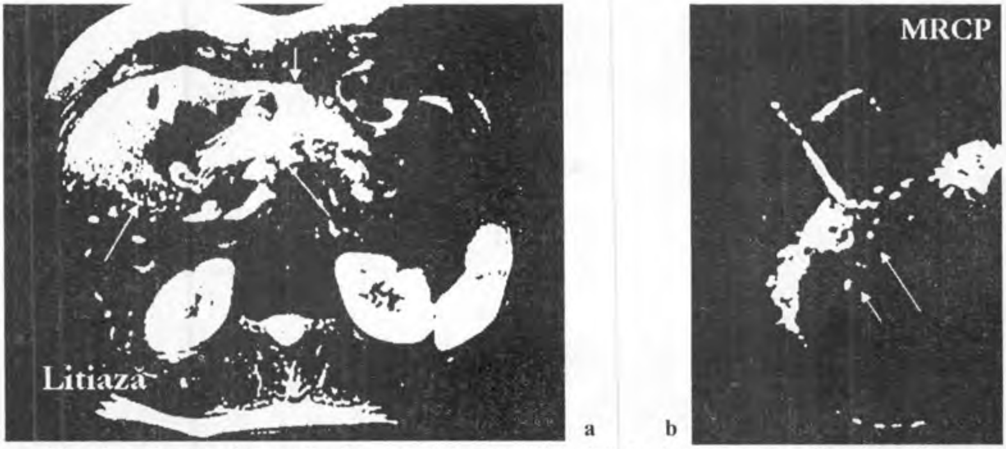


Fig. 5. a. Pancreatită acută edematoasă de cauză litiazică. b. Acelaşi caz : evidenţierea litiazei coledociene la MRCP

Cu trei excepţii etiologia a fost în majoritate alcoolică. În celelalte trei cazuri etiologia a fost litiazică, tumorală şi iatrogenă (post-ERCP).

Distribuţia cazurilor funcţie de tipul leziunilor este ilustrat în fig. 1.

Numai în cinci cazuri episodul de pancreatită acută a apărut pe leziuni pancreatice

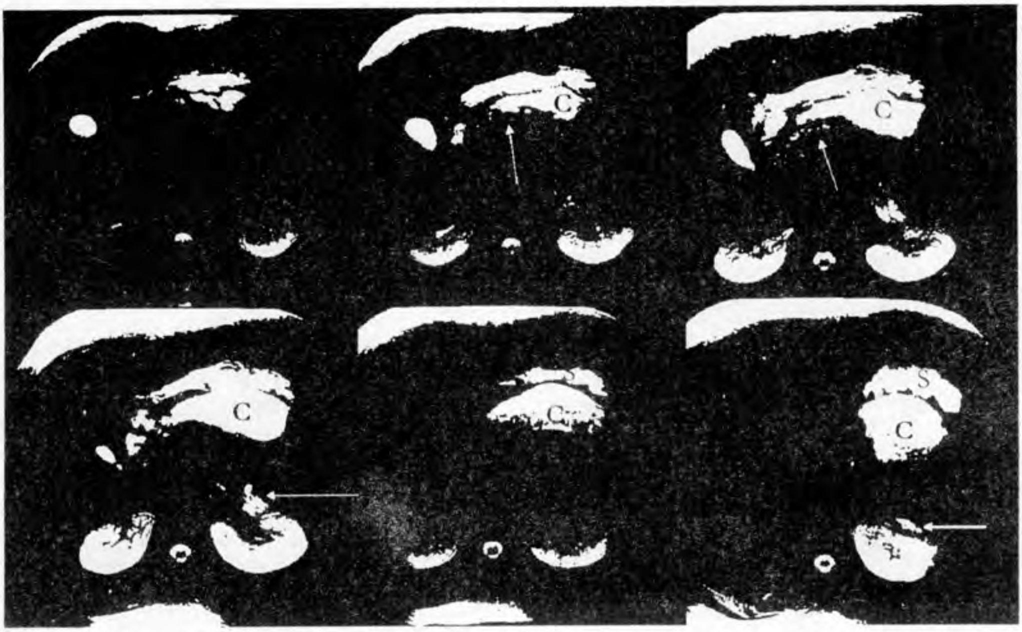


Fig. 6. Pancreatită acută exudativă : creşterea de volum a glandei, cu edem peripancreatic ; colecţie peripancreatică ce bordează marginea anterioară a pancreasului, fără a depăşi fascia – nu există lichid liber în cavitatea peritoneală ; mic fuzeu în spaţiul pararenal anterior stâng (S-stomac)

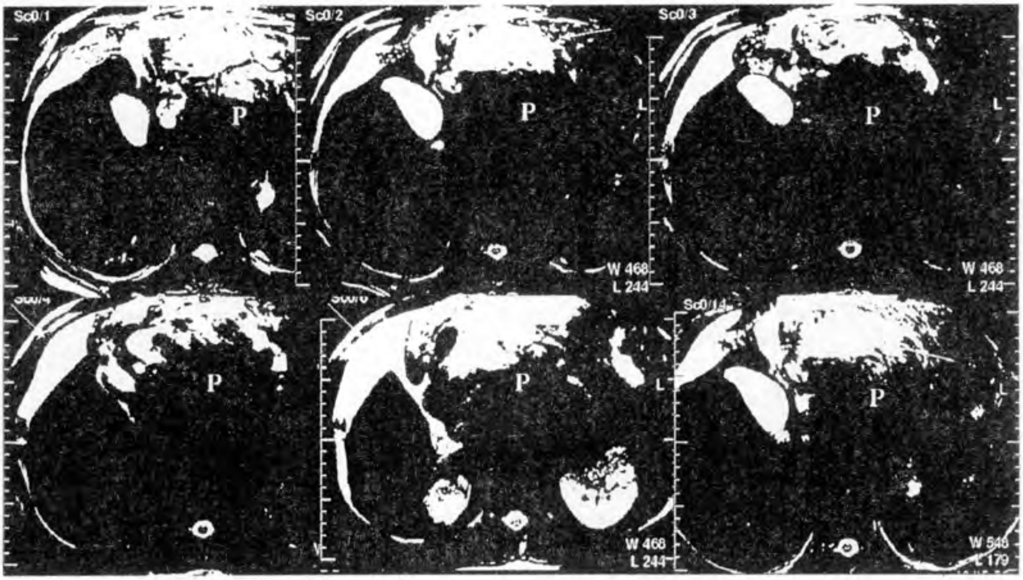

Sc0/1
P
Sc0/2
P
L
W 468
L 244
Sc0/3
P
L
W 468
L 244
P
P
L
W 468
L 244
Sc0/14
P
L
W 548
L 179

Fig. 7. Pancreatită acută necrotico-hemoragică : pancreas mărit de volum cu arii de necroză şi zuzee lichidiene extinse, mezenterice şi peritoneale

preexistente – pancreatită cronică (fig. 2, 3).

În două cazuri cu sdr. clinic şi biologic de pancreatită acută examenul IRM nu a relevat modificări.

În cinci cazuri s-a constatat doar creşterea de volum a glandei ± edem peripan-

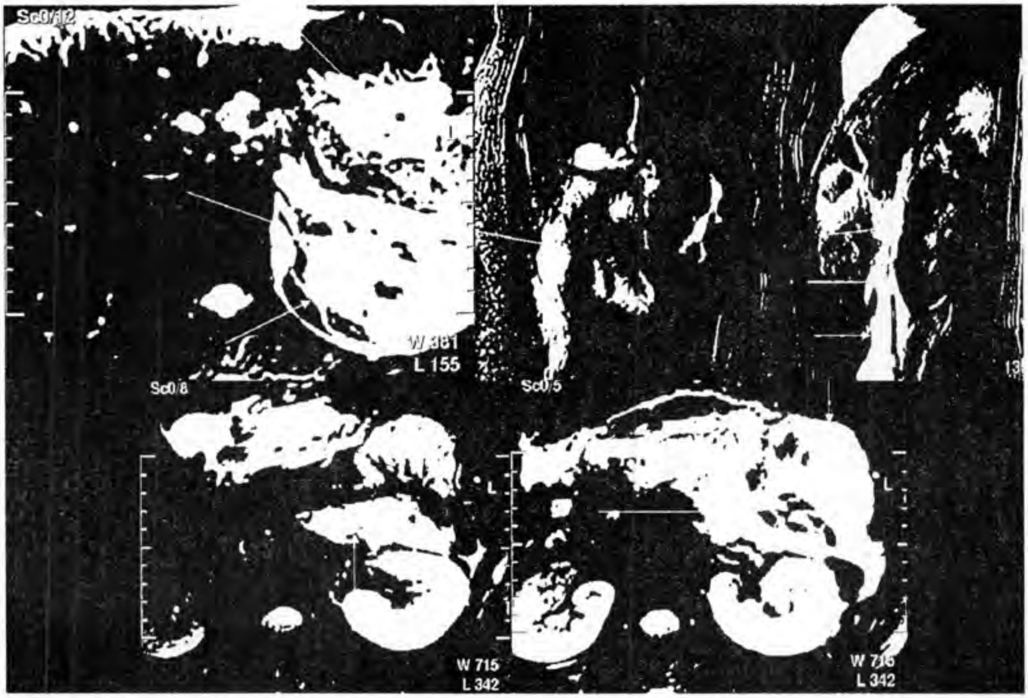


Fig. 8. Pancreatită necrotico-hemoragică severă cu colecţii intra- şi retroperitoneale extinse ; secvenţele rapide SSFSE în plan sagital demonstrează extensia acestor colecţii

creatic (forme edematoase) (fig. 4, 5a şi b).

În alte şase cazuri s-au constatat modificări glandulare - mărire de volum, discrete neomogenităţi, colecţii peripancreatice limitate - (forme exudative) (fig. 6).

În fine în unsprezece cazuri s-au evidenţiat arii de necroză şi colecţii multiple ori extinse, inclusiv mezenterice şi peritoneale (forme necrotico-hemoragice) (fig. 7, 8.).

DISCUŢII

Imaginile IRM oferă un contrast tisular excelent al pancreasului şi ţesuturilor peripancreatice permiţând o sensibilitate înaltă în evidenţierea leziunilor inflamatorii pancreatice (1).

Pancreasul normal se prezintă în uşor hipersemnal comparativ cu ficatul pe secvenţele native ponderate T1. Calitatea semnalului ca şi morfologia pancreasului pot fi normale în formele uşoare de pancreatită (2).

În formele mai severe se întâlnesc : mărirea de volum a glandei, cu scăderea intensităţii semnalului pe imaginile ponderate T1, edem peripancreatic (hiposemnal T1 în grăsimea peripancreatică) (3).

Necroza tisulară este similară cu leziunile inflamatorii glandulare pe secvenţele native, apărând mai pregnant post-contrast (3).

Unele studii creditează IRM cu o sensibiltate mai mare faţă de CT în stadializarea pancreatitei, mai ales în ceea ce priveşte severitatea leziunilor, şi se bazează pe sensibilitatea IRM în detecţia colecţiilor peripancreatice hemoragice. Utilizarea protocoalelor cu saturarea grăsimii facilitează detecţia acestor colecţii şi diferenţierea lor de modificările inflamatorii peripancreatice (4).

Colecţiile hemoragice prezintă hipersemnal atât pe secvenţele ponderate T1 cât şi pe cele T2. Detritusurile necrotice şi chegurile se pot evidenţia ca un strat cu poziţie declivă, în hiposemnal pe secvenţele ponderate T2 (5).

TABELUL I

Scala de stadializare CT Balthazar

Puncte	Grad	Aspecte morfologice
0	A	Pancreas normal
1	B	Creştere de volum globală sau focală
2	C	+ edem peripancreatic
3	D	O singură colecţie peripancreatică
4	E	Colecţii multiple sau gaz extraluminal
Puncte ce se adaugă pentru necroză		
0	-	Absenţa necrozei
2	-	Necroză pe 1/3 din pancreas
4	-	Necroză pe 1/2 din pancreas
6	-	Necroză pe > 1/2 din pancreas

Un scor de 7-10 puncte: mortalitate crescută (20%)

Pacienţii cu forme severe de pancreatită sunt de multe ori în imposibiliateta de a menţine apneea un interval corespunzător. Astfel, sunt necesare secvenţe rapide independente de respiraţie, cum sunt cele SSFSE sau HASTE care pot fi folosite cu succes inclusiv la aceşti pacienţi.

Scorul realizat de Balthazar (6) pentru stadializarea CT şi scorul de severitate (tab. I) este aplicabil şi la examenul IRM.

Avantajele IRM (7) pot fi sumarizate astfel:

- sensibilitate crescută pentru detecţia şi caracterizarea afecţiunilor pancreatice, inclusiv diferenţierea degenerescenţei grăsoase focale de leziuni tumorale;
- caracterizarea corectă a colecţiilor perpancreatice complexe (colecţii simple, hemoragice sau pseudochişti);
- evaluarea nivelului şi cauzei obstrucţiei biliare atunci când există;
- absenţa radiaţiilor ionizante;
- posibilitatea de a examina pacienţii alergici la produşii de contrast iodaţi, sau cu afectare a funcţiei renale.

CONCLUZII

IRM cu utilizarea de secvenţe rapide, controlul respiraţiei şi saturarea grăsimii, cu administrarea de contrast paramagnetic (atunci când situaţia clinică o cere) este o modalitate alternativă non-invazivă viabilă de explorare şi stadializare a pacienţilor cu pancreatită acută.

Datorită costurilor ridicate însă aplicarea s-a clinică trebuie rezervată situaţiilor în care rezultatele CT sunt echivoce sau la pacienţii care dintr-un motiv sau altul nu pot fi examinaţi computer-tomografic cu contrast iodat.

BIBLIOGRAFIE

1. Pedrosa I, Rofsky NM. MR imaging in abdominal emergencies. *Radiol Clin N Am* 2003; 41: 1243-1273.
2. Amano Y, Oishi T, Takahashi M, Kumazaki T. Nonenhanced magnetic resonance imaging of mild acute pancreatitis. *Abdom Imaging* 2001; 26: 59-63.
3. Piironen A, Kivisaari R, Kemppainen E et al. Detection of severe acute pancreatitis by contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Eur Radiol* 2000; 10: 354-361.
4. Lecesne R, Taourel P, Bret PM, Atri M, Reinhold C. Acute pancreatitis: interobserver agreement and correlation of CT and MR cholangiopancreatography with outcome. *Radiol* 1999; 211: 727-735.
5. Piironen A. Severe acute pancreatitis: contrast-enhanced CT and MRI features. *Abdom Imaging* 2001; 26: 225-233.
6. Balthazar EJ. Staging of acute pancreatitis. *Radiol Clin N Am* 2002; 40: 1199-1209.
7. Ly JN, Miller FH. MR imaging of the pancreas. A practical approach. *Radiol Clin N Am* 2002; 40: 1289-1306.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2005 - vol. 109, nr. 4

MEDICINĂ INTERNĂ - PEDIATRIE

CAZURI CLINICE

ENDOCARDITĂ BACTERIANĂ SUBACUTĂ DETERMINATĂ DE *Pasteurella pneumotropica*. STUDIU DE CAZ

Maria Dan[1], **Cristina Prisacariu**[2], **G.I.M. Georgescu**[2], **Cătălina Georgescu-Arsenescu**[2], **G. Tinică**[3], **D. Buiuc**[1]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Disciplina de Microbiologie Medicală
2 Centrul de Cardiologie Iaşi - Clinica de Cardiologie
3 Centrul de Cardiologie Iaşi - Clinica de Chirurgie Cardiovasculară

SUBACUTE BACTERIAL ENDOCARDITIS DUE TO *Pasteurella pneumotropica*. CASE REPORT (Abstract) : Endocarditis due to *Pasteurella pneumotropica* are very rarely described. We report a new case of bacterial endocarditis in a 43 years-old patient with mitral stenosis. The patient was admitted to the hospital for lethargy, malaise and hemiparesis. On physical examination, a new systolic murmur was found. Transthoracic echocardiography revealed a vegetation on the mitral valve. Three blood culture sets were drawn and after 24 hours of incubation, the last two sets yielded *Pasteurella pneumotropica* and cell wall deficient forms (L-forms). The pacient was successfully treated with gentamicine and ceftriaxone and underwent mitral valve replacement. **Key words** : INFECTIVE ENDOCARDITIS, *Pasteurella pneumotropica*, CELL WALL DEFICIENT FORMS

Pasteurella spp este un cocobacil mic, Gram-negativ, imobil, izolat frecvent din flora nasofaringiană şi gastro-intestinală a animalelor sălbatice şi la 50% din cea a câinilor şi pisicilor ; rar a fost raportată în tractusul respirator al oamenilor sănătoşi (1). Pasteurelozele umane sunt în general infecţii locoregionale datorate contactului cu animalele (zgârietură/muşcătură) ; infecţiile sistemice sunt rare .

CAZ CLINIC

Comunicăm un caz de endocardită bacteriană subacută determinată de *Pasteurella pneumotropica* la o pacientă de 43 de ani cu stenoză mitrală, din mediul rural. În ultimele luni datorită extracţiilor dentare, a primit antibioticoprofilaxie cu gentamicină şi ampicilină. În mai 2005 a mai fost internată pentru suspiciunea de endocardită bacteriană subacută, când toate cele 5 seturi de hemoculturi recoltate în interval de 2 zile au izolat bacterii cu perete defectiv ireversibile la forma de creştere normală, în ciuda repicărilor repetate pe medii de reversie. În timpul acestei internări a fost tratată cu ampicilină şi gentamicină, iar după semnalarea prezenţei formelor L i s-a administrat şi linezolid.

În iulie 2005 pacienta a prezentat stare generală influenţată şi fenomene neurologice (hemipareză) ; în momentul reinternării era afebrilă (36,4°C). La examenul obiectiv al cordului a fost constatată prezenţa unui murmur sistolic nou în focarul mitralei. Ecocardiografia transtoracică a evidenţiat vegetaţii noi pe valva mitrală. Examenul ORL a depistat prezenţa unui microabces pe peretele posterior al faringelui.

Au fost recoltate 3 seturi de hemoculturi pe mediul difazic *Hemoline Performance*

Duo (bioMérieux), la 12 ore interval. După 24 de ore de incubare la 37°C, a apărut turbiditatea bulionului în ultimele două seturi şi cultură pe panta de agar în cel de-al treilea set. Pe frotiurile din hemocultură am observat bacterii cu perete defectiv în seturile 2 şi 3 şi bacterii cu creştere normală : cocobacili gram-negativi, doar în setul 3. Din hemocultura 3 repicată pe Columbia cu 5% sânge au apărut colonii mici, de tip S, alb-cenuşii.

Izolatul identificat ca *Pasteurella pneumotropica* (pe galerii Api 20NE bioMérieux), a fost sensibil la ampicilină, ceftriaxonă, cefoperazonă+sulbactam, amikacină, gentamicină, conform standardelor NCCLS.

În momentul recoltării hemoculturilor pacienta era tratată empiric cu ampicilină. După primirea rezultatului antibiogramei, terapia a fost schimbată cu ceftriaxonă, gentamicină şi linezolid, iar starea clinică i s-a ameliorat. Hemoculturile de control după o săptămână de antibioticoterapie ţintită au evidenţiat microscopic bacterii cu perete defectiv ireversibile la forma de creştere normală, iar după 4 săptămâni au fost negative. Valva mitrală a fost protezată după 3 săptămâni de la terminarea tratamentului.

DISCUŢII

Pasteurella pneumotropica a fost prima dată izolată şi caracterizată în 1950 de Jawetz (2) şi a fost frecvent raportată ca agent etiologic al infecţiilor cronice, epidemice la animalele de laborator. La om au fost comunicate cazuri sporadice de infecţie : endocardite (un caz citat în literatură), celulite, infecţii ale oaselor şi articulaţiilor, meningite, infecţii cutanate, peritonite la pacienţii dializaţi, pneumonii la cei cu SIDA, bacteriemii (3).

Cel mai adesea infecţiile umane sistemice cu *P pneumotropica* sunt o complicaţie a leziunilor determinate de animale cu pasteureloză cronică (4) sau pot fi asociate cu infecţii ale tractusului respirator datorate expunerii netraumatice la animale bolnave a pacienţilor care suferă de afecţiuni cronice respiratorii (5). În cazul prezentat, pacienta a avut contact strâns cu animale domestice şi a fost frecvent zgâriată. Altă poartă de intrare posibilă ar putea fi o colonizare orofaringiană cu *P pneumotropica*, mecanism sugerat şi în alte studii (6). Această ipoteză poate fi susţinută de prezenţa microabcesului pe peretele posterior al faringelui, dar examenul radiologic pulmonar a fost normal. Nu am investigat prezenţa *P pneumotropica* în tractusul respirator superior al pacientei şi nici portajul acestei bacterii la animalele din gospodărie.

Endocarditele determinate de *Pasteurella* spp au fost raportate în 31 de cazuri în literatură (1,7,8,9,10,11,12). Forma acută a endocarditelor este prezentă la 64% din pacienţi, iar valva aortică şi mitrală sunt afectate în mod egal, un singur caz a implicat o valvă protetică. Contactul cu animalele este documentat în 65% din cazuri. *Pasteurella multocida* reprezintă cea mai frecventă specie implicată în acest tip de infecţie. Alte specii de *Pasteurella* implicate în endocardite : *P dagmatis, P haemolytica, P gallinarum, P pneumotropica.* Decesul a survenit la 40% din pacienţi şi poate ajunge până la 57% în caz de imunodepresie.

Studii recente (3) sugerează necesitatea confirmării identificării prin metode moleculare a acestui microorganism întâlnit excepţional în etiologia endocarditele infecţioase. Această confirmare ar putea fi eventual obţinută şi prin metode convenţionale : teste biochimice (ureaza, maltoza şi manitolul) care diferenţiază *P pneumotropica* de *P multocida*, dar sunt costisitoare, laborioase şi se bazează pe o evaluare subiectivă.

De la prima comunicare a hemoculturilor pozitive cu forme bacteriene L în 1960 (Nativelle R şi Deparis M) şi până în prezent au fost aduse numeroase argumente pentru susţinerea semnificaţiei clinice a acestor bacterii în endocarditele infecţioase (13) : lipsa ameliorarii stării clinice după administrarea dozelor masive de penicilină şi vancomicină, ameliorarea stării clinice după 48 ore de la administrarea eritromicinei ; în alte situaţii, în care bacterii clasice au fost izolate, antibioticele la care acestea erau sensibile nu au putut înlătura şi formele L ; o singură doză de penicilină administrată înaintea recoltării hemoculturilor poate converti bacteriile clasice la forme L ; depistarea prin imunfluorescenţă a anticorpilor identici faţă de formele L în hemoculturi şi pe valvele cardiace ; microscopia electronică a evidenţiat forme L în fragmentele de valvă de la pacienţi cu „hemoculturi negative".

În cazul prezentat, pacienta a avut 2 episoade de endocardită bacteriană subacută cu forme L, în primul caz ireversibile la creştrea normală, în cel de-al doilea alături de forme L au fost izolate şi bacterii cu creştere normală. Deoarece nu am avut la dispoziţie anticorpi monoclonali şi nici metode moleculare de identificare, nu putem susţine sau infirma identitatea formelor L din cele două episoade de endocardită bacteriană subacută.

În concluzie, *P pneumotropica* este întâlnită excepţional în etiologia endocarditelor, dar trebuie avută în vedere în cazul persoanelor care au un contact strâns cu animalele. Prognosticul rezervat al acestei infecţii justifică un diagnostic rapid şi un tratament medical şi chirurgical adecvat. În general, antibioticele care inhibă sinteza peretelui bacterian sunt inactive asupra formelor L. Antibioticele care inhibă sinteza proteică, inhibă formele L, dacă tulpina parentală este sensibilă. Nu este stabilit încă un consens cu privire la schemele terapeutice în infecţiile cu forme L.

BIBLIOGRAFIE

1. Brouqui P, Raoult D. Endocarditis due to rare and fastidious bacteria. *Clin Microbiol Rev* 2001 ; 14 (1) : 177-207.
2. Jawetz E. A pneumotropic *Pasteurella* of laboratory animals. I. Bacteriological and serological characteristics of the organism. *J Infect Dis* 1950 ; 86 : 172-183.
3. Frebourg NB, Berthelot G, Hocq R, Chibani A, Lemeland JF. Septicemia Due to *Pasteurella pneumotropica* : 16S rRNA Sequencing for Diagnosis Confirmation. *J Clin Microbiol* 2002 ; 40 (2) : 687-689.
4. Jones FL Jr, Smull CE. Infections in man due to *Pasteurella multocida* : importance of human carrier. *Pa Med J* 1973 ; 76 : 41-45.
5. Furie RA,. Cohen RP, Hartman BJ, Roberts RB. *Pasteurella multocida* infection : report in urban setting and review of spectrum of human disease. *NY State J Med* 1980 ; 80 : 1597-1602.
6. Cuadrado-Gomez LM, Arranz-Caso JA, Cuadros-Gonzales J, Albarran-Hernandez F. *Pasteurella pneumotropica* pneumonia in a patient with AIDS. *Clin Infect Dis* 1995 ; 21 : 445-446.
7. Fayad G, Modine T, Mokhtari S, Legout L et al. *Pasteurella multocida* aortic valve endocarditis : case report and literature review. *J Heart Valve Dis* 2003 ; 12 (2) : 261-263.
8. Fukumoto Y, Moriyama Y, Iguro Y, Toda R, Taira A. *Pasteurella multocida* endocarditis : report of a case. *Surg Today* 2002 ; 32 (6) : 513-515.
9. Abad C, Caceres JJ, Ferrer JM et al. *Pasteurella multocida* empyema in a patient after mitral valve replacement secondary to endocarditis. *An Med Interna* 2003 ; 20 (8) : 441-442.
10. Sauvet F, Graffin B, Cremades S et al. Pasteurella multocida endocarditis revealed by inflammatory rachialgia. *Rev Med Interne* 2004 ; 25 (7) : 530-531.
11. Sorbello AF, O'Donnell J, Kaiser-Smith J et al. Infective endocarditis due to Pasteurella dagmatis : case report and review. *Clin Infect Dis* 1994 ; 18 (3) : 336-338.
12. Camou F, Guisset O, Pereyre S et al. Endocarditis due to Pasteurella sp. Two cases. *Med Mal Infect* 2005 ; 24.
13. Mattman LH. Cell wall deficient forms : In : *Stealth Pathogens*. 3rd-ed. Lyon : CRC Press, 2001, 105-115.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2005 - vol. 109, nr. 4

CANCERUL TIROIDIAN DIFERENŢIAT FORME ANATOMOCLINICE PARTICULARE

R. Dănilă[1], Lidia Andriescu[1], Cristina Dăscălescu[1], L.P. Lefter[1], Ramona Popovici[1], B. Găluşcă[2], Carmen Vulpoi[2], Cristina Ungureanu[2], Voichiţa Mogoş[2], Cr. Dragomir[1]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Clinica a III-a Chirurgie
2 Clinica Endocrinologie

DIFFERENTIATED THYROID CANCER - PECULIAR MORPHOLOGICAL AND CLINICAL FORMS (Abstract): The most common clinical presentation of differentiated thyroid cancer (DTC), consisting of papillary and folicular carcinoma (with their histological variants), is the solitary thyroid nodule. A review of the literature is performed in order to describe particular forms of DTC, in terms of incidence, diagnosis and treatment: occult carcinoma, carcinoma on aberrant thyroid tissue, "functional" thyroid carcinoma and familial nonmedullary carcinoma. A particular interest is shown to the coexistence of malignancy with benign thyroid diseases, such as goiter, hyperthyroidism and Hashimoto's thyroiditis, as well as parathyroid adenoma. In conclusion, the authors emphasize that the association of carcinoma with benign thyroid conditions is not rare and it substantiate an agressive approach in regard to diagnosis and treatment, increasing the indication for surgery and, moreover, for total thyroidectomy. **Key words**: DIFFERENTIATED THYROID CANCER, OCCULT CARCINOMA, ECTOPIC THYROID TISSUE, MULTINODULAR GOITER, GRAVES DISEASE, HASHIMOTO'S THYROIDITIS

Cancerul tiroidian diferenţiat (CTD) reuneşte tipurile histologice papilar şi folicular (cu variantele lor) şi reprezintă aproximativ 90% din totalul neoplaziilor tiroidiene, fiind responsabil de 70% din decesele prin cancer tiroidian (1,2).

Nodulul tiroidian solitar este forma clinică cea mai frecventă de manifestare a CTD (3,4). Deşi prevalenţa nodulilor tiroidieni în populaţia generală este de 4-7% prin diagnostic clinic (dar creşte la 30-50% la diagnosticarea prin examen ecografic), numai 5-6,5% din aceşti noduli sunt de natură malignă (4,5,6,7).

Deşi nu sunt etichetate ca atare în tratatele clasice de endocrinologie sau chirurgie endocrină, cancerul tiroidian diferenţiat poate îmbrăca o serie de forme anatomoclinice particulare, care ridică probleme de diagnostic şi atitudine terapeutică:

- Cancerul tiroidian ocult;
- Cancerul pe ţesut tiroidian aberant;
- Cancerul tiroidian diferenţiat „funcţional";
- Cancerul asociat cu patologia tiroidiană benignă;
- Cancerul tiroidian familial nonmedular.

CANCERUL TIROIDIAN OCULT

Termenul de "ocult" poate fi justificat din raţiuni clinice dar şi anatomopatologice, putându-se individualiza două categorii:

a) leziuni insesizabile la examenul clinic al glandei, dar care sunt descoperite la un examen ecografic întâmplător sau sunt semnalate de prezenţa unor adenopatii cervicale sau metastaze la distanţă (8,9) ;

b) cancerele latente, cu adevărat "oculte", care sunt descoperite la examenul microscopic al pieselor de exereză pentru patologia benignă tiroidiana sau la necropsii, cu o frecvenţă variabilă, între 4 - 20% (8,10,11).

Din punct de vedere strict anatomopatologic, termenul de carcinom ocult este utilizat pentru carcinoamele tiroidiene cu dimensiuni sub 1 cm, cel mai frecvent papilare şi sclerotice. Acestea sunt de obicei descoperite pe studii necroptice, când tiroida este secţionată complet la intervale de 1-2 mm şi fiecare anomalie este atent studiată (10). Majoritatea acestor tumori au un diametru sub 5 mm, cu o medie de aproximativ 2 mm, iar semnificaţia lor biologică este insuficient cunoscută (11). Unii autori le consideră o variantă a carcinomului ocult sclerozant descris de Hazard, dar acesta este de dimensiuni mai mari, are o componentă sclerotică predominantă şi metastazează la distanţă (11,12).

CANCERUL PE ŢESUT TIROIDIAN ABERANT

Ţesutul tiroidian aberant poate apare la nivel cervical pe traiectul canalului tireoglos, prin anomalii embriologice de coborâre a tiroidei de la origine (foramen caecum) în poziţia normală pretraheală.

Cel mai frecvent, ectopia tiroidiană cervicală se întâlneşte la nivelul chisturilor de canal tireoglos, în vecinătatea osului hioid, în prezenţa unei tiroide normale, ortotopice (12,13,14).

Referitor la carcinomul tiroidian dezvoltat pe chisturi de canal tireoglos, într-o analiză cumulată a cazuisticii proprii şi literaturii recente, Patel et al. (15) au observat că :

- CTD apare la aproximativ 1,5% din chisturile de canal tireoglos, varietatea histologică cea mai frecventă fiind cea papilară (92 %).
- excizia chistului (operaţia Sistrunk) este suficientă pentru cazurile diagnosticate incidental (la examenul anatomopatologic al piesei), în prezenţa unei tiroide normale clinic si ecografic. Asocierea ulterioară a tiroidectomiei totale nu influenţează semnificativ prognosticul, în condiţiile în care excizia iniţială a fost adecvată.

Contrar acestei opinii, Weiss şi Ohrlich, pe o serie de 115 cazuri au demonstrat că la 11,4 % din carcinoamele dezvoltate pe chisturi de canal tireoglos s-au identificat focare microscopice de carcinom tiroidian (16). Considerând leziunile tiroidiene ca fiind metastatice, aceşti autori recomandă asocierea de rutină, "profilactică", a tiroidectomiei totale, la excizia chistului.

Mult mai rar, ţesutul tiroidian ectopic se poate localiza la baza limbii - tiroida linguală sau sub limbă - tiroida sublinguală, iar carcinomul tiroidian apărut în astfel de localizări este o excepţie, fiind raportate până în acest moment aproximativ 30 cazuri (14,17). De asemenea, izolat, au fost raportate cazuri de carcinom papilar dezvoltate pe chisturi branhiale (18).

Extracervical, ţesutul tiroidian este un component relativ comun al teratoamelor ovariene. Struma ovarii, descrisă iniţial în 1899, este denumirea utilizată pentru un teratom monodermal, atunci când ţesutul tiroidian predomină sau este singurul component al leziunii ovariene (12,20,21). Aproximativ 15% din teratoamele ovariene conţin focare de ţesut tiroidian, dar numai 0,8 - 3% din aceste cazuri pot fi etichetate ca struma, prin volumul predominant al ţesutului tiroidian (21). Transformarea malignă apare la aproximativ 1/3 din cazuri, iar extensia neoplaziei urmează modelul cancerului ovarian.

Raritatea cazurilor face dificilă stabilirea unor criterii clare de diagnostic, dar Devaney et al. (22) consideră că diagnosticul trebuie susţinut de prezenţa elementelor caracteristice neoplaziei tiroidiene – aspectul de "sticlă pisată" al nucleilor, activitatea mitotică sau invazia vasculară. Determinarea imunohistochimică a tiroglobulinei este importantă pentru diagnosticul diferenţial cu alte tumori ovariene (carcinoid, tumori de granuloasă), dar nu poate confirma malignitatea.

Controverse există şi în ceea ce priveşte atitudinea terapeutică, care variază de la cea radicală, standard în cancerul ovarian (histerectomie totală cu anexectomie bilaterală, limfadenectomie şi omentectomie, urmată de chimio-radioterapie), până la cea conservatoare. Astfel, dacă tumora este într-un stadiu incipient, pentru femeile în perioada fertilă care doresc sarcina, se optează iniţial pentru un gest chirurgical limitat (anexectomie, de preferat laparoscopică inclusiv din raţiuni de stadializare), urmând ca, după naştere, să se completeze tratamentul radical (19,23). Mai mult, DeSimone et al. propun asocierea tiroidectomiei totale, care permite tratamentul cu iod radioactiv şi monitorizarea postoperatorie prin determinarea nivelului tiroglobulinei şi scintigrafii seriate (24).

CANCERUL TIROIDIAN DIFERENŢIAT "FUNCŢIONAL"

În urma procesului de dediferenţiere, celula neoplazică tiroidiană are tendinţa de a pierde capacitatea de acumulare a iodului, de cuplare cu tiroglobulina şi de sintetizare a hormonilor tiroidieni, ceea ce determină aspectul scintigrafic hipo- sau afixator, iar clinic şi biologic majoritatea pacienţilor sunt eutiroidieni (6,12).

Există situaţii rare, în care unele tumori de tip folicular şi chiar metastazele lor la distanţă păstrează capacitatea de a metaboliza iodul şi pot produce cantităţi semnificative de hormoni pentru a determina un status hiperfuncţional. Mai mult, există posibilitatea ca după tiroidectomie totală, prin prezenţa acestor metastaze, pacientul să rămână normotiroidian sau chiar hipertiroidian (25,26). Aceste tumori foliculare cu grad înalt de diferenţiere captează iodul radioactiv, ceea ce influenţează pozitiv prognosticul.

Mult mai rar, cancerele foliculare exprimă nivele crescute de iodotironină deiodinază tip 2, consecinţa funcţională fiind apariţia unui "hipotiroidism consumptiv" (27).

Asocierea carcinoamelor cu alte afecţiuni tiroidiene sau extratiroidiene este relativ frecventă şi suscită numeroase discuţii.

Guşa multinodulară (GMN) reprezintă cea mai frecventă patologie tiroidiană, iar analiza atentă a pieselor de exereză a arătat că 4 - 17% din GMN conţineau un carcinom (28,29,30), dar s-au raportat şi cifre de peste 30% (31). Carcinoamele identificate erau de dimensiuni variabile, dar majoritatea de tip papilar.

Într-un studiu retrospectiv pe 835 cazuri operate pentru guşă, Yamashita et al. (31) identifică 256 cazuri de carcinom asociat (30,7%), în mai mult de jumătate de cazuri fiind de tip ocult.

Aceste date justifică o atitudine terapeutică agresivă în GMN, mai ales în prezenţa unor factori de risc sau elemente clinice de suspiciune pentru asocierea guşă – carcinom (32):

- sexul masculin, vârsta peste 50 şi antecedentele familiale de cancer tiroidian;
- iradierea cervicală în antecedente;
- guşa recidivată;
- creşterea rapidă în dimensiuni, aderenţa la planurile profunde;
- prezenţa adenopatiilor cervicale şi pareza recurenţială;
- durerea cervicală, disfagia sau odinofagia;
- prezenţa calcificărilor la nivelul parenchimului tiroidian, evidenţiate radiologic.

Concepţia clasică, conform căreia cancerul tiroidian este extrem de rar la pacienţii cu boală Basedow, este infirmată de studii recente care raportează asocierea cancer - tirotoxicoză în proporţii variabile, între 1- 10% (33,34,35,36). Deşi controversată, agresivitatea deosebită a neoplaziei la pacienţii basedowieni, explicată prin stimularea celulelor tumorale de către anticorpi anti-receptori TSH (TSH-R Ab), este susţinută de unele studii şi de raportări izolate (36,37,38).

De la prima menţionare (Dailey, 1955), asocierea cancer - tiroidită Hashimoto este raportată în proporţii variabile (0,5 - 22,5%), variabilitate explicată prin diferenţele etnice, geografice, de sex, dar şi de indicaţie chirurgicală sau de interpretare histopatologică a cazurilor de tiroidită limfocitară (39,40).

Unii autori consideră că asocierea reală este mult mai frecventă, în special cu microcarcinoamele, deoarece cele mai multe cazuri de tiroidită Hashimoto nu au indicaţie chirurgicală. Prezenţa unor infiltrate limfocitare sau chiar a unor arii de tiroidită limfocitară în vecinătatea unui neoplasm este considerată mai degrabă ca o reacţie imunologică decât un fenomen autoimun. Dealtfel, asocierea tiroiditei limfocitare este considerată un factor de prognostic pozitiv pentru carcinomul papilar (41).

Pisanu et al. raportează asocierea tiroidită Hashimoto-CTD în 23,8% din cazuri (faţă de 6,7% cu alte afecţiuni benigne tiroidiene) şi subliniază importanţa diagnosticului citologic. Puncţia biopsie cu ac subţire are o specificitate de 92% în diagnosticul de carcinom papilar asociat tiroiditei (40).

Aceste date justifică o indicaţie chirurgicală mai largă în aceste afecţiuni benigne tiroidiene (mai ales în condiţiile nodularităţii) şi mai mult opţiunea pentru tiroidectomie totală, care elimină riscul recidivei sau al unui gest chirurgical insuficient din punct de vedere oncologic, cu preţul unei morbidităţi postoperatorii specifice re-

TABELUL I

Asocierea tumorilor tiroidiene cu afecţiuni extratiroidiene în cadrul unor sindroame familiale genetice

Sindrom	Manifestarea extratiroidiană	Tumora tiroidiană	Genele implicate / localizare cromozomi
Polipoza colonică familială	Polipi colonici	Carcinom papilar	APC / 5q21 şi altele
Sindromul Gardner	Polipi intestin subţire şi colon Osteoame, fibroame, lipoame	Carcinom papilar	APC / 5q21
Sindromul Turcot	Polipi intestin subţire Tumori cerebrale	Carcinom papilar	APC / 5q21 şi altele
Boala Cowden	Hamartoame multiple Tumori ale sânului	Adenom / carcinom folicular	PTEN 10q 22-23
Complexul Carney	Pete pigmentare, mixoame, schwanoame Hipercortizolism, pigmentarea cortexului suprarenal, Adenoame hipofizare Tumori endocrine testiculare	Carcinom papilar / folicular	PKARIA / 2p16, 17q23 şi altele
MEN tip I	Adenoame paratiroidiene Adenoame hipofizare Tumori endocrine pancreatice	Carcinom folicular	Menina / 11q13
Carcinomul tiroidian familial nonmedular	Cancer renal	Carcinom papilar	1q21

duse la chirurgii cu experienţă în domeniu.

La 2,5 - 8,5% din pacienţii cu adenoame paratiroidiene se asociază un cancer tiroidian, diagnosticul fiind făcut de obicei intraoperator, în momentul intervenţiei chirurgicale pentru tratamentul hiperparatiroidismului (42).

Agregarea familială a CTD este raportată cu o frecvenţă de 3-7%, fiind justificată crearea unui nou termen, de cancer tiroidian familial nonmedular (CTFN) (43,44, 45). Forma familială este mai agresivă decât cea sporadică, afectează cu predilecţie pacienţii tineri, este frecvent multifocală şi bilaterală, iar din punct de vedere histologic, majoritatea sunt carcinoame papilare sau oncocitare (46).

Studiile iniţiale au luat în discuţie un mod de transmisie dominant al CTFN, identificându-se genele implicate direct – MNG1 pe cromozomul 14q32 şi TCO pe cromozomul 19q13.2 (43,44).

Cu toate acestea, analiza genetică combinată, utilizând atât metode parametrice cât şi nonparametrice, a exclus implicarea MNG1 şi TCO ca gene majore în susceptibilitatea la CTFN, demonstrând heterogenitatea genetică a afecţiunii (45).

Mai frecvent, se citează asocierea tumorilor tiroidiene cu afecţiuni extratiroidiene, în cadrul unor sindroame familiale complexe, cu cert determinism genetic (3,5,43) (tab. I).

În concluzie, în afara formelor clinice rare descrise, asocierea unor afecţiuni tiroidiene benigne cu neoplazia este o realitate deloc neglijabilă şi impune o atitudine agresivă în ceea ce priveşte diagnosticul şi tratamentul, justificând lărgirea indicaţiilor şi amploarea tratamentului chirurgical.

BIBLIOGRAFIE

1. Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR. A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the US, 1985-1995. *Cancer* 1998 ; 83 : 2638-2648.
2. *** AACE/AAES medical/surgical guidelines for clinical practice : management of thyroid carcinoma. *Endocrine Practice* 2001 ; 7 (3) : 203-220.
3. Pacini F, De Groot LJ. Thyroid cancer. In : De Groot LJ, Stanburry JB, Larsen PR editors. *Thyroid and its diseases*. John Wiley & Sons, 2004.
4. Rojeski MT, Gharib H. Nodular thyroid disease : evaluation and management. *N Engl J Med* 1985 ; 313 : 428-436.
5. Ridgway EC. Clinical evaluation of solitary thyroid nodules. In : Braverman LE, Utiger RD editors. *Werner and Ingbar's The thyroid : a fundamental and clinical text*. 6th ed. Philadelphia : J.B. Lippincott, 1991, 1197-1203.
6. Burrow GN. The thyroid : Nodules and Neoplazia. In : Felig P, Baxter JD, Frohman A editors. *Endocrinology and Metabolism*. Mc.Graw-Hill, 1995, 521-545.
7. Seong N, Kim HY, Gong G, Lee HK. Ultrasonography-guided fine-needle aspiration of thyroid incidentaloma : correlation with pathological findings. *Clin Endocrinol* 2004 ; 60 (1) : 21-28.
8. Diaconescu MR, Costinescu V, Simon I et al. Cancerul ocult tiroidian. *Chirurgia* 1993 ; 42 : 12-15.
9. Diaconescu MR, Dănilă R, Costea I, Grigorovici M, Costinescu V. Adenopatii laterocervicale revelatoare de cancer tiroidian. *Chirurgia* 1996 ; 1 : 25-29.
10. Sampson R, Woolner L, Bahn R, Kurland L. Occult thyroid carcinoma in Olmsted County ; Minnesota. Prevalence at autopsy compared with that in Hiroshima and Nagasaki ; Japan. *Cancer* 1974 ; 34 : 2072-2075.
11. Fukunaga, F, Yatani, R. Geographic pathology of occult thyroid carcinomas. *Cancer* 1975 ; 36 : 1095-1097.

12. Rosai J, Carcangiu ML, Delellis RA. Tumors of the thyroid gland. In : Rosai J editor. *Atlas of Tumor Pathology*. Washington : American Registry of Pathology ; Armed Forces Institute of Pathology, 1992, 49-122.
13. Chu YC, Han YJ, Han HS, Kim MJ, Min KS. Primary papillary thyroid carcinoma arising in thyroglossal duct cyst. *Yonsei Med J* 2002 ; 43 (3) : 381-384.
14. Masine E, Durning SJ. Lingual thyroid carcinoma : a case report and review of the literature. *Thyroid* 2001 ; 11 (12) : 1191-1196.
15. Patel SG, Escrig M, Shaha AR, Singh B, Shah JP. Management of well differentiated thyroid carcinoma presenting within a thyroglossal duct cyst. *J Surg Oncol* 2002 ; 79 (3) : 134-139.
16. Weiss SD, Ohrlich CC. Primary papillary carcinoma of a thyroglossal duct cyst : report of a case and literature review. *Br J Surg* 1991 ; 78 : 87-89.
17. Casella A, Pisano R, Navarro C, Llopis C, Mallagray R, Lavorgna G. Papillary carcinoma of the base of the tongue. *Minerva Stomatol* 1999 ; 48 (11) : 535-538.
18. Matsumoto K, Watanabe Y, Asano G. Thyroid papillary carcinoma arising in ectopic thyroid tissue within a branchial cleft cyst. *Pathol Int* 1999 ; 49 (5) : 444-446.
19. Makhija P, Rameshkumar K, Nirmala V. Histologic spectrum of struma ovarii. *Indian J Cancer* 2000 ; 37 : 79-84.
20. Berghella V, Ngadiman S, Rosenberg H, Hoda S, Zuna RE. Malignant struma ovarii. A case report and review of the literature. *Gynecol Obstet Invest* 1997 ; 43 (1) : 68-72.
21. Dardik RB, Dardik M, Westra W. Malignant struma ovarii : two case reports and a review of the literature. *Gynecol Oncol* 1999 ; 73 (3) : 447-451.
22. Devaney K, Snyder R, Norris HJ, Tavassoli FA. Proliferative and histologically malignant struma ovarii : a clinicopathologic study of 54 cases. *Int J Gynecol Pathol* 1993 ; 12 : 333-343.
23. Nahn PA, Robinson E, Strassman M. Conservative therapy for malignant struma ovarii. A case report. *J Reprod Med* 2002 ; 47 (11) : 943-945.
24. DeSimone CP, Lele SM, Modesitt SC. Malignant struma ovarii : a case report and analysis of cases reported in the literature with focus on survival and I131 therapy. *Gynecol Oncol* 2003 ; 89 : 543-548.
25. Salvatori M, Saletnich I, Rufini V, Dottorini ME, Corsello SM, Troncone L, Shapiro B. Severe thyrotoxicosis due to functioning pulmonary metastases of well-differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med* 1998 ; 39 : 1202–1207.
26. Ikejiri K, Furuyama M, Muranaka T et al. Carcinoma of the thyroid manifested as hyperthyroidism caused by functional bone metastasis. *Clin Nucl Med* 1997 ; 22 : 227–230.
27. Kim BW, Daniels GH, Harrison BJ. Overexpression of type 2 iodothyronine deiodinase in a follicular carcinoma as a cause of low circulating free thyroxine levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2003 ; 88 : 594-598.
28. Sugenoya A, Masuda H, Komatzu M et al. Adenomatous goitre : therapeutic strategy, postoperative outcome, and study of epidermal growth factor receptor. *Brit J Surg* 1992 ; 79 : 404- 407.
29. Pelizzo MR, Piotto A, Rubello D, Casara D, Fassina A, Busnardo B. High prevalence of occult papillary thyroid carcinoma in a surgical series for benign thyroid disease. *Tumori* 1990 ; 76 : 255-257.
30. Koh KB, Chang KW. Carcinoma in multinodular goiter. *Brit J Surg* 1992 ; 79 : 266-268.
31. Yamashita H, Noguchi S, Watanabe S et al. Thyroid cancer associated with adenomatous goiter : an analysis of the incidence and clinical factors. *Surg Today* 1997 ; 27 : 495-499.
32. Rios A, Rodriguez JM, Canteras M, Galindo PJ, Balsalobre MD, Parilla P. Risk factors for malignancy in multinodular goitres. *Eur J Surg Oncol* 2004 ; 30 : 58-62.
33. Shapiro S, Friedman N, Perzik S, Catz B. Incidence of thyroid carcinoma in Graves' disease. *Cancer* 1970 ; 26 : 1261-1264.
34. Mazzaferri E. Thyroid cancer and Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1990 ; 70 : 826-828.
35. Belfiore A, Garofalo M, Giuffrida D et al. Increased aggressiveness of thyroid cancer in patients with Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1990 ; 70 : 830-832.
36. Pellegriti G, Belfiore A, Giuffrida D, Lupo L, Vigneri R. Outcome of differentiated thyroid cancer in Graves' patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1998 ; 83 : 280-284.

37. Filetti S, Belfiore A, Amir S et al. The role of thyroid-stimulating antibodies of Graves' disease in differentiated thyroid cancer. *N Engl J Med* 1988 ; 318 (12) : 753-759.
38. Stocker DJ, Burch HB. Thyroid cancer yield in patients with Graves disease. *Minerva Endocrinol* 2003 ; 28 (3) : 205-212.
39. Zardo F, Soldo P, Altissimi G, Parnasi E, Bertin S. Hashimoto's thyroiditis and thyroid cancer : a report of a clinical case and review of the literature. *G Chir* 1999 ; 20 (4) : 174-176.
40. Pisano A, Piu S, Cois A, Uccheddu A. Coexisting Hashimoto's thyroiditis with differentiated thyroid cancer and benign thyroid diseases : indications for thyroidectomy. *Chir Ital* 2003 ; 55 (3) : 365-372.
41. Keh-Chuan L, Francis S, Miller TR, Yeo PB. Influence of lymphocytic thyroiditis on the prognostic outcome of patients with papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* ; 84 (2) : 458-463.
42. Krause U, Benker G, Reiners C, Rudy T. Coincidence of hyperparathyroidism and thyroid gland cancer. *Langenbecks Arch Chir Suppl II* 1990 ; 983-985.
43. Loh KC. Familial nonmedullary thyroid carcinoma : a meta-review of case series. *Thyroid* 1997 ; 7 : 107-113.
44. Fagin J. Familial nonmedullary thyroid carcinoma - The case for genetic susceptibility. *J Clin Endocrinol Metab* 1997 ; 82 : 342-344.
45. Lesueur F, Stark M, Tocco T et al. Genetic heterogeneity in familial nonmedullary thyroid carcinoma : exclusion of linkage to RET, MNG1, and TCO in 56 families. NMTC Consortium. *J Clin Endocrinol Metab* 1999 ; 4 (6) : 2157-2162.
46. Alsanea O. Familial nonmedullary thyroid cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2000 ; 1 (4) : 345-351.

NOUTĂŢI

EFECTUL ESOMEPRAZOLULUI ASUPRA PIROZISULUI NOCTURN ŞI CALITĂŢII SOMNULUI LA PACIENŢII CU BOALA DE REFLUX GASTROESOFAGIAN

Tulburările de somn sunt comune la pacienţii cu boala de reflux gastroesofagian. Acest studiu a examinat efectul esomeprazolului asupra pirozisului nocturn, relaţiile dintre boala de reflux gastroesofagian şi tulburările de somn, calitatea somnului, productivitatea în muncă şi activităţile obişnuite. Acest studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, placebo-controlat a inclus adulţi cu boala de reflux gastroesofagian asociată cu tulburări de somn şi pirozis nocturn moderat până la sever. Pacienţii au primit oral esomeprazol 40mg (n = 220) sau 20 mg (n = 226) sau placebo (n = 229) o dată pe zi, 4 săptămâni. Consecinţa primară a fost ameliorarea pirozisului nocturn. Conseciţa secundară a fost rezoluţia tulburărilor de somn, calitatea somnului măsurată de chestionarul "Pittsburg Sleep Quality Index (PSQI)", şi productivitatea muncii măsurată de „Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire". Pirozisul nocturn a fost calmat în 53,1%, 50,5% şi 12,7% din pacienţii care au primit esomeprazol 40 mg, esomeprazol 20 mg şi respectiv placebo. Diferenţele (95%CI) versus placebo au fost 40,5% şi 37,8% şi au fost înalt semnificative ($p < 0,0001$). Tulburările de somn legate de boala de reflux gastroesofagian au fost rezolvate semnificativ la mai mulţi pacienţi ($p < 0,0001$) care au primit esomeprazol 40 (73,7%) sau 20 mg(73,2%) decât la cei care au primit placebo (41,2%). Amândouă grupele care au primit esomeprazol au avut un scor PSQI global mai bun ($p < 0,0001$ vs placebo) şi mai multe ore de muncă salvate pe săptămână per pacient comparativ cu nivelul iniţial (esomeprazol 40 mg, 11,6 ore ; esomeprazol 20 mg, 12,3 ore ; placebo 6,2 ore) ($p < 0,0001$ vs placebo). În concluzie esomeprazolul reduce pirozisul nocturn şi tulburările de somn legate de refluxul gastroesofagian şi îmbunătăţeşte calitatea somnului şi produtivitatea muncii (Johnson D, Orr W, Crawley J et al. Effect of Esomeprazole on Nighttime Heartburne and Sleep Quality in Pacients with GERD : A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Am J Gastroenterol* 2005 ; 100 (9) : 1914-1922).

Corina Macahon

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2005 - vol. 109, nr. 4

STRATEGIA ACTUALĂ DE SCREENING ÎN CANCERUL COLORECTAL

L.P. Lefter[1,2], Elena Dajbog[1], V. Scripcariu[1,2], Cr. Dragomir[1]
"Gr.T. Popa" University of Medicine and Pharmacy Iaşi
School of Medicine
1 IIIrd Surgery Clinic
"St. Spiridon" University Hospital Iaşi
2 Center for Research in Surgical Oncology (Colorectal Cancer Multidisciplinary Research Group)

CURRENT STRATEGY IN COLORECTAL CANCER SCREENING (Abstract): Screening programs should begin by classifying the individual patient's level of risk based on personal, family, and medical history, which will determine the appropriate approach for each subject. The individual's risk status determines when screening should be initiated and what tests and frequency are appropriate. To achieve these aims, care systems should establish standards and operating procedures. This review focuses on colorectal cancer screening methodology highlighting the latest available strategies. **Key words**: COLORECTAL CANCER, ALGORITM, SCREENING

Studiile efectuate în ultimii ani au arătat că evoluţia şi prognosticul în cancerul colorectal (CCR) depind de stadiul în care este diagnosticată afecţiunea (1). Urmărirea evoluţiei şi tratamentului cancerului colo-rectal în ultimile decenii evidenţiază un progres minor în ceea ce priveşte îmbunătăţirea prognosticului relativ la creşterea randamentului intervenţiilor chirurgicale. În această situaţie, eforturile lumii medicale implicate în această problemă au fost concentrate spre găsirea de noi modalităţi de evidenţiere cât mai precoce a celulelor tumorale, ca singura modalitate reală de a reduce semnificativ morbiditatea şi mortalitatea datorate cancerului colo-rectal. Acest tip de neoplazie evoluează lent, asimptomatic, sau cu simptomatologie minimă, de cele mai multe ori ignorată. Această situaţie face dificil diagnosticul precoce, prezentarea bolnavilor la medic fiind tardivă, când radicalitatea oncologică a terapiei este imposibilă. Stabilirea exactă a carcinogenezei colo-rectale aduce beneficii: diagnosticul presimptomatic al CCR ereditar, evaluarea potenţialului malign tumoral, individualizarea procedeelor operatorii, a sensibilităţii la chimioterapice şi predicţia posibilităţii de apariţie a unui al doilea cancer primar (1,2).

În funcţie de anamneza familială, esenţială şi obligatorie pentru încadrarea corectă a indivizilor, se pot diferenţia două populaţii supuse screening-ului.

Populaţia asimptomatică fără risc crescut (populaţie cu riscul vârstei sau cu riscul mediu al populaţiei umane) formată din toate persoanele trecute de vârsta de 50 de ani (la care riscul statistic devine semnificativ mai mare) fără nici un simptom de alarmă şi fără alţi factori de risc pentru CCR (inclusiv istoric familial negativ) constituie grupul cel mai numeros şi totodată cel mai greu de urmărit, dar care furnizează 75% din cazurile nou apărute de cancer colo-rectal (1).

Populaţia asimptomatică cu risc crescut este reprezentată de rudele de gradul I ale pacienţilor la care s-a stabilit diagnosticul de CCR ereditar polipoid sau nonpolipoid. Acest grup, mai puţin numeros, dar cu risc semnificativ, cuprinde rudele pacienţilor cu polipoză adenomatoasă familială (FAP), care vor fi selectate pentru screening în vederea determinării statusului de purtător al genei mutante APC. În caz de detectare a mutaţiei patogenice individul se va include într-un program de screening adecvat. Rudele pacienţilor cu antecedente de CCR ereditar nonpolipozic (HNPCC - sindrom Lynch I sau II) vor fi introduse într-un program de screening pentru detectarea genelor de "stabilitate" : hMSH2, hMLH1. Aceasta va permite selectarea încă din perioada asimptomatică a persoanelor cu risc ce vor fi supuse screening-ului endoscopic. Testele genetice reprezintă cea mai bună metodă de încadrare nosologică corectă a unor familii cu predispoziţii la cancer colo-rectal, esenţială pentru selectarea metodologiei de screening. Dacă în cazul sindromului Turcot la indivizi cu mutaţia APC prezentă, sigmoidoscopia este suficientă, la indivizii cu mutaţii ale genelor de "stabilitate" se impune efectuarea colonoscopiei, datorită localizării preponderent proximale a tumorilor (1,2,3).

Rudele pacienţilor cu adenoame colonice discret ereditare, şi a celor cu o formă familială de CCR vor fi supuse screeningului genetic dacă acesta este accesibil. Necesită supraveghere populaţia simptomatică care prezintă un risc crescut de a dezvolta CCR, pacienţi cu adenoame unice sau multiple, pacienţi operaţi pentru CCR sporadic sau ereditar (FAP sau HNPCC) şi indivizii cu afecţiuni inflamatorii intestinale nespecifice la aceştia adăugându-se pacienţi cu diferite tipuri de hamartoză colonică ereditară (sindrom Peutz-Jeghers - PJS sau polipoza juvenilă familială - JPS).

METODOLOGIA DE SCREENING

În ultimii ani numeroase studii au arătat că supravegherea indivizilor în cadrul programelor de screening, reprezintă una din puţinele posibilităţi de a îmbunătăţi prognosticul bolnavilor cu cancer colo-rectal. Bethesda et al. (2) confirmă că mortalitatea prin CCR poate fi redusă dramatic prin screening-ul general în populaţia peste 50 de ani acordând o atenţie deosebită grupelor cu risc crescut, deoarece, deşi acest tip de cancer este unul dintre cele mai grave este totuşi prevenibil. Recomandările American Cancer Society se adresează la două grupe de pacienţi : categoria celor cu "riscul vârstei" ce include toţi indivizii cu vârsta peste 50 de ani şi grupul indivizilor cu "risc crescut" (2).

Recomandări pentru indivizii cu "riscul vârstei". Aproximativ 75% dintre cazurile noi de CCR apar la indivizii ce nu au alt factor de risc decât vârsta mai mare de 50 ani. Pacienţii cu rectocolită ulcero-hemoragică (RCUH) vor fi introduşi în programul grupului prezentând "riscul vârstei" (3). În comparaţie cu populaţia generală aceşti bolnavi au o incidenţă mai mare a carcinoamelor în special, dacă afectarea mucoasei este extinsă (pancolita) şi dacă evoluţia bolii este lungă. Incidenţa de apariţie a CCR la un pacient cu rectocolită ulcero-hemoragică este de 1% pe an după 10 ani, deci riscul cumulat pentru cancer ar fi cam de 10% pentru 20 ani de evoluţie a bolii, ajungând la 42% după 24 ani de evoluţie. La copii riscul de cancer este mult mai mare după primii ani de evoluţie reflectând probabil, incidenţa mai mare a pancolitei la copii. Dezvoltarea carcinomului colonic în evoluţia bolii inflamatorii intestinale se realizează în condiţii diferite faţă de CCR apărut în populaţia generală : din punct de vedere clinic semnele precoce de alarmă ale neoplasmului colonic (sângerare) sunt dificil de interpretat. La pacienţii cu recto-colită ulceroasă distribuţia carcinoamelor este mult mai uniformă de-a lungul colonului în comparaţie cu cei fară colită la care majoritatea tumorilor sunt rectosigmoidiene în zonă accesibilă a sigmoidoscopului. Displazia mucoasei colice, este precursorul neoplaziei şi este identificată prin biopsii colonoscopice repetate. Stadiul tumorii tinde să fie mult mai avansat, fiind dificil de identificat în stadiu precoce, deoarece tumorile sunt deseori multiple, plate, infiltrante. Neregularitatea mucoasei, ulceraţiile şi pseudopolipii sunt factori suplimentari ce contribuie la dificultatea examenului radiologic sau endoscopic. Aproximativ 35% dintre cancerele detectate sunt în stadiul Dukes C sau D, deci în situaţii depăşite din punct de vedere oncologic. Există controverse referitoare la implicaţiile polipozei adenomatoase descoperite la pacienţii cu colită ulcerativă cronică. Problema care se pune este dacă adenomatoza reprezintă o displazie cu indicaţie pentru colectomie totală sau doar un polip apărut pe o mucoasă inflamată. Riscul de apariţie a cancerului la cei cu displazie este estimat la aproximativ 30% de aceea, la pacienţii cu grad înalt de displazie a mucoasei colonice, se recurge la colectomie totală. Combinarea sigmoidoscopiei cu clisma baritată creşte sensibilitatea screening-ului. Indivizii cu RCUH se introduc în programul de screening la 8 ani de la debutul bolii (în caz de pancolită) sau la 15 ani de la diagnostic (colită stângă), prin efectuarea colonoscopiei la 2 ani cu biopsii etajate, multiple (la 10cm din toate cele 4 cadrane) necesare identificării displaziei (3,4).

Boala Crohn are o implicaţie mai mică în creşterea incidenţei de apariţie a CCR care în acest caz este estimat la 7% după 20 de ani de evoluţie a bolii inflamatorii. Pacienţii cu strictură colică au un risc crescut de dezvoltare a adenocarcinomului în zona fibroasă a stricturii, de aceea la cazurile complicate cu ocluzie prin acest mecanism se indică efectuarea unei biopsii în timpul stricturoplastiei. Existenţa celulelor neoplazice scuamoase şi adenocarcinoamelor a fost confirmată în cazul fistulelor cronice (în special în zona anală si perianală) la pacienţii cu boală Crohn. Riscul pacienţilor cu boală Crohn de a dezvolta CCR e doar cu puţin mai mic faţă de riscul general şi considerabil mai mic faţă de cei cu RCUH sau FAP (4,5). Pacienţii cu boală Crohn (5) vor fi examinaţi în funcţie de simptomatologie, neexistând dovezi ale eficienţei programelor de supraveghere la aceşti bolnavi.

Recomandări pentru indivizii cu "risc crescut". Pacienţii cu istoric de adenoame colonice mari sau multiple, rezecate în antecedente, vor fi urmăriţi prin colonoscopie odată la 3 ani. Tranzitul baritat şi sigmoidoscopia pot fi utilizate ca alternativă a colonoscopiei, însă atitudinea ulterioară va fi stabilită în funcţie de rezultatele acestora. Dacă mucoasa colonică este normală sau se găseşte un polip mic de tip tubular următoarea examinare poate avea loc peste 5 ani, dacă se identifică adenoame sesile mari, multiple sau polipi cu carcinom in situ, intervalul de supraveghere trebuie scurtat. Nu există date suficiente pentru a face aprecieri asupra vârstei la care se opreşte examinarea, decizia finală fiind luată de comun acord, de pacient şi medic. Reamintim ca avantajul principal al colonoscopiei asupra irigografiei constă în posibilitatea de a efectua polipectomia, în momentul identificării leziunii. Justificarea metodologiei de screening are la bază probe documentate prin trialuri randomizate care au arătat că rata de dezvoltare a adenoamelor cu degenerare malignă post polipectomie este redusă după câtiva ani de urmărire şi că nu există nici un beneficiu dacă examinarea se face atât la 1 an cât şi la 3 ani. Recomandarea de supraveghere la 5 ani după o colonoscopie negativă are aceeaşi justificare ca în cazul sigmoidoscopiei negative la bolnavii cu HNPCC (6). Deoarece, eficienţa polipectomiei şi supravegherea la aceşti pacienţi este evaluată colonoscopic, se recomandă utilizarea acestei scheme de screening.

Persoanele cu antecedente heredocolaterale (rude de gradul I) de CCR sau polipi adenomatoşi sunt consideraţi cu risc crescut deoarece furnizează 15-20% din cazurile noi de cancer colo-rectal. Pentru aceştia se vor aplica aceleaşi metode ca la grupul cu "riscul vârstei", dar începând de la vârsta de 40 de ani, cu atât mai atent cu cât în familie au fost diagnosticate cazuri de cancer colo-rectal înainte de 55 de ani, sau polipi adenomatoşi înainte de 60 de ani. Justificarea acestei atitudini este dată de faptul că la indivizii cu o singură rudă de gradul I afectată, riscul de a apariţie a CCR la 40 ani este similar cu cel al indivizilor fără istoric familial la vârsta 50 de ani, riscul fiecărei grupe fiind cu atât mai mare cu cât rudele au dezvoltat cancer la o vârsta mai tânără. Există dovezi că rudele de gradul I ale pacienţilor cu polipi adenomatoşi au un risc crescut de a dezvolta un cancer când aceştia au fost diagnosticaţi la o vârstă mai mică de 60 de ani. De aceea, la aceşti indivizi se preferă investigarea întregului colon deşi nu există studii care să stabilească direct, eficacitatea acestei metode.

Algoritmul de screening al subiecţilor cu istoric familial de adenoame sau cancer colo-rectal.

Cancerul colo-rectal ereditar non-polipozic (HNPCC). Indivizii cu istoric familial de CCR nonpolipozic (HNPCC) vor fi consultaţi genetic şi vor fi supuşi testelor pentru identificarea mutaţiilor în genele de stabilitate prezente la 80% din membrii familiei. Evoluţia HNPCC apare ca o progresie tipică adenom-carcinom. In funcţie de modificările prezente la nivelul liniilor germinative MLH1, MSH2 în cazul cancerelor slab diferenţiat înalt mutagene timpul de malignizare a adenoamelor colonice nu poate fi estimat, de aceea, intervalul optim de supraveghere nu poate fi cuantificat cu exactitate. Faptul că majoritatea tumorilor apar în colonul proximal, sigmoidoscopia flexibilă nu este suficientă ca procedeu de screening. Intervalul de efectuare a sigmoidoscopiei iniţial stabilit la 3 ani, reduce semnificativ incidenţa cancerului colo-rectal, intervalul de 1-2 ani fiind însă mai potrivit în acest caz. Pentru pacienţii HNPCC, cu criterii Amsterdam I (40%-60%) se efectuează colonoscopie începând cu vârsta de 25 de ani (sau cu 5 mai devreme faţă de cel mai tânăr membru al familiei afectat dacă are mai puţin de 25 ani) până la vârsta de 75 de ani. În cazul pacienţilor care îndeplinesc criterii Amsterdam II (18%) se va efectua esogastroduodenoscopie începând de la vârsta de 30-50 de ani (sau cu 5 ani mai devreme decât cel mai tânăr afectat membru al familiei) la fiecare 2 ani până 75 de ani (7).

Justificarea este bazată pe noile cunoştinţe de genetică moleculară care arată că riscul de HNPCC este crescut după vârsta de 21 ani şi foarte crescut după 40 de ani. Indivizii cu risc crescut vor fi selectaţi în funcţie de istoricul individual şi de testele genetice care sunt pozitive în 80% din cazuri. Deoarece criteriile Amsterdam sunt destul de rigide şi pot fi fals negative în unele familii este necesară testarea şi a unor indivizi care nu îndeplinesc toate criteriile (7). Localizarea proximală a acestor cancere face ca sigmoidoscopia să fie insuficientă, testul hemoragiilor oculte având o sensibilitate prea mică în depistarea polipilor cu potenţial cancerigen. În aceste condiţii colonoscopia devine examenul de elecţie, din următoarele considerente: distribuţia proximală a tumorilor, riscul crescut de apariţie a cancerului, frecvenţa crescută a polipilor care trebuie rezecaţi, prezenţa polipilor adenomatoşi mici sau plaţi cu evoluţie rapidă şi a leziunilor degenerative avansate chiar la dimensiuni minime. Intervalul între examinări poate fi mai scurt decât pentru grupul ce prezintă "riscul vârstei" datorită faptului că polipii pot evolua mai rapid până la stadiul de cancer invaziv la indivizii cu status HNPCC şi datorită posibilităţii crescute de omisiune a unei leziuni la un examen precedent (7).

Polipoza adenomatoasă familială (FAP). FAP este prototipul sindroamelor polipozice ereditare, având o transmitere dominant autosomală definită prin prezenţa a mai mult de 100 polipi colonici. FAP include un spectru de sindroame definite formal în funcţie de manifestările extraintestinale.

Capacitatea de malignizare depinde de gradul de diferenţiere celulară, la acelaşi individ întâlnindu-se de la tumori bine diferenţiate cu caracter clar de benignitate mergând până la polipi cu "atipie severă", în cazul descoperirii atipiilor maligne care nu au depăşit muscularis mucosae, în acest caz fiind vorba de un adevărat "carcinom in situ". FAP apare cu o frecventa cuprinsă între 1/8000 şi 1/29000, forma obişnuită a sindromului cuprinzând polipoză, chisturi epidermoide, osteoame si tumori cerebrale de tip gliom sau meduloblastom. Expresia genică apare la toţi pacienţii, iar transmiterea autosomal dominantă face ca gena să fie prezentă la 50% din copii. 10-20% din FAP apar ca rezultat al unei mutaţii spontane, însă, ca şi în cazul afecţiunii genetice, toţi bolnavii vor dezvolta CCR (8). Vârsta medie de diagnostic a FAP este 29 ani, iar a cancerului colo-rectal din FAP de 39 ani. Studiile de screening şi autopsiile au relevat faptul că polipii adenomatoşi pot fi prezenţi la circa 30% din indivizii de vârstă medie sau la vârstnici. Având în vedere această prevalenţă şi incidenţă cunoscută a CCR, se pare că mai puţin de 1% dintre polipi malignizează (8). Perioada medie necesară evoluţiei secvenţei "polip-cancer in situ-cancer invaziv" şi distribuţia ratei de progresie nu sunt cunoscute exact, estimarea acestora făcându-se prin date indirecte: observaţia directă a unor polipi benigni a arătat că transformarea malignă a necesitat un interval de 10-15 ani, "studiile portret" înregistrând vârsta medie a pacienţilor cu polipi aflaţi în diferite stadii de evoluţie şi a celor cu cancer invaziv. Observaţia directă a pacienţilor cu polipectomii în antecedente a arătat că apariţia şi degenerarea polipilor adenomatoşi are loc foarte rar înaintea unui interval mai mic de 3 ani. Indivizii cu istoric de FAP vor fi supuşi testelor genetice pentru a afla în ce măsură sunt purtători ai genelor de risc, examene care se vor efectua întregii familii. La pacienţii FAP se practică sigmoidoscopie începând cu vârsta de 10-12 ani, anual până la vârsta de 30 de ani, ulterior la fiecare 3-5 ani sau până când mutaţia liniei germinative este exclusă. Pentru pacienţii cu FAP discret (8) se practică colonoscopie anual începând cu vârsta de 10-17 ani.

Polipoza juvenila (JPS) în variantă difuză, este un sindrom ce se transmite autosomal dominant cu o penetrabilitate crescută. Sindromul poate fi diagnosticat cu ocazia screening-ului efectuat în familii afectate sau poate fi relevat prin complicaţii cum ar fi hemoragia digestivă superioară şi inferioară sau ocluzia intestinală. JPS forma difuză apare la mai puţin de 1% dintre pacienţii cu JPS, potenţialul de malignizare în acest caz fiind estimat la aproximativ 10%, riscul de cancer crescând odată cu durata bolii si vârsta pacientului (9). Vârsta de diagnostic are două vârfuri: unul în copilărie iar al doilea în jurul vârstei de 28 ani. JPS multiplă necesită polipectomie colonoscopică în cazul pacienţilor cu un număr mic de polipi deoarece riscul de apariţie al complicaţiilor (hemoragie, obstrucţie) se reduce semnificativ. În cazul formelor severe se indică colectomie totală cu anastomoză ileo-rectală. Mucoasa rectală trebuie îndepărtată la pacienţii cu formă difuză de JPS datorită riscului remanent de a dezvolta cancer pe rectul restant. Pacienţilor cu JPS le este indicată efectuarea colonoscopiei începând cu vârsta de 15-18 ani anual sau odată la 2 ani, chiar mai devreme dacă simptomatologia o necesită (9).

Sindromul Peutz-eghers reprezintă o combinaţie între hamartomatoza polipoidă a muşchilor netezi şi pigmentaţia cutaneo-mucoasă, are o transmitere dominant autosomală asociind, de asemenea, un risc crescut de cancer de sân, testicul, ovar, trompă, tiroidă, plămâni, piele, veziculă biliară, pancreas, canale biliare. În sindromul Peutz-Jeghers (10) se recomandă efectuarea colonoscopiei începând cu vârsta de 18 (sau mai devreme dacă simptomatologia o impune), o dată la 3 ani. Se practică polipectomia, în special când polipii au peste 1,5 cm iar postoperator se recomandă colonoscopia pentru depistarea recurenţelor. Se recomandă screening periodic pentru sân, cervix uterin, testicule, ovare, tract gastrointestinal superior, pancreas (10).

Justificarea acestei atitudini se bazează pe faptul ca indivizii cu istoric familial de FAP au un risc înalt de a fi purtători ai genei APC datorită transmiterii autosomal dominante a bolii şi că polipii malignizează în aproape toate cazurile. Testele genetice arată care dintre membrii familiei sunt purtători, expresia fenotipică a genei putându-se afirma după pubertate. Deoarece polipii adenomatoşi apar în tot intestinul şi preced cancerul, supravegherea sigmoidoscopică a purtătorului genei mutante, este suficientă pentru a detecta apariţia expresiei clinice a mutaţiei genetice. Examinarea precoce va alerta clinicianul asupra prezenţei polipozei cu mult timp înaintea dezvoltării cancerului. La pacienţii cu FAP cunoscută, supravegherea colonoscopică nu este utilă pentru identificarea polipilor cu degenerare malignă, datorită numărului crescut de polipi. De aceea, colectomia este singura cale logică de a preveni apariţia unui cancer colo-rectal şi va trebui luată în considerare imediat ce sindromul este confirmat şi pacientul îşi dă acordul (11). Indivizii cu istoric personal de cancer colo-rectal vor fi examinaţi la un an de la intervenţia chirurgicală prin colonoscopie sau examen baritat şi prin sigmoidoscopie flexibila. Dacă aspectul este normal, examenul se va repeta

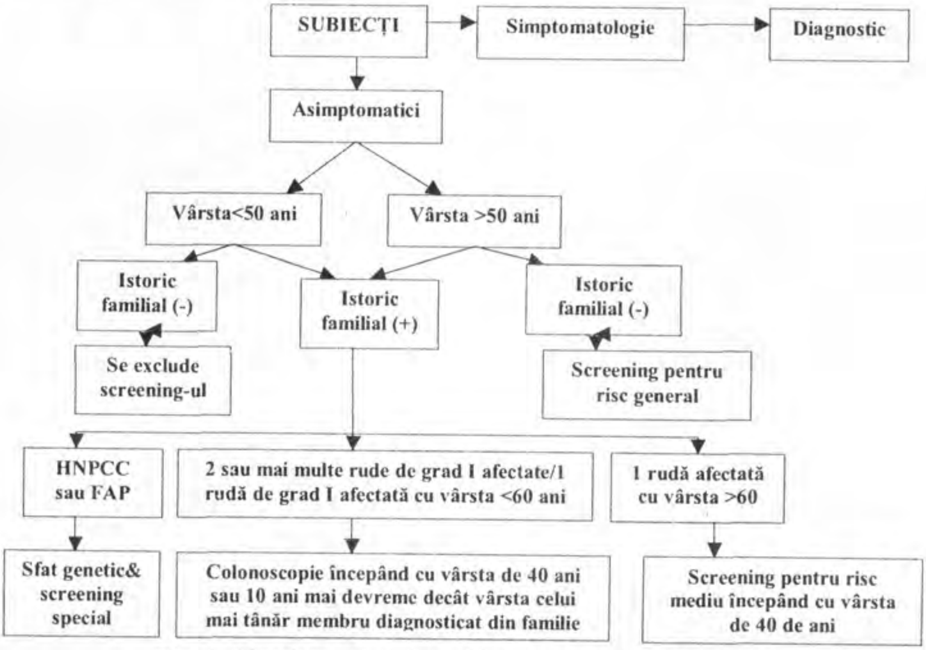

SUBIECŢI
Simptomatologie
Diagnostic
Asimptomatici
Vârsta<50 ani
Vârsta >50 ani
Istoric familial (-)
Istoric familial (+)
Istoric familial (-)
Se exclude screening-ul
Screening pentru risc general
HNPCC sau FAP
2 sau mai multe rude de grad I afectate/1 rudă de grad I afectată cu vârsta <60 ani
1 rudă afectată cu vârsta >60
Sfat genetic& screening special
Colonoscopie începând cu vârsta de 40 ani sau 10 ani mai devreme decât vârsta celui mai tânăr membru diagnosticat din familie
Screening pentru risc mediu începând cu vârsta de 40 de ani

Fig. 1. Algoritmul screening-ului pentru cancerul colo-rectal.

după 3 ani, iar în caz de repetare a aspectului normal, la fiecare 5 ani (12). Screening-ul este justificat de incidența crescută a cancerul colo-rectal după o primă neoplazie, risc independent de cel al cancerului inițial. Ca și cancerul inițial, și cel recurent este precedat de polipi care apar cu aceeași frecvență, însă nu există date care să releve dacă progresia spre cancer se face cu o rată mai mare decât cea întâlnită la indivizii cu istoric de boală inflamatorie extensivă cronică a colonului de aceea vor fi supravegheați diferit (11,12). Strategia actuală de screening în cancerul colo-rectal este sumarizată în fig. 1.

DISCUȚII ȘI CONCLUZII

Prognosticul cancerului colo-rectal este augmentat semnificativ când screening-ul este efectuat în timp util și la persoanele strict recomandate. Este important de subliniat dezvoltarea testelor genetice, care au început să aibă o specificitate din ce în ce mai mare odată cu descifrarea hărții genomului uman. Indivizilor cu rezultate incerte sau pozitive ale testelor genetice pe viitor trebuie să li se comunice necesitatea recoltării de probe de ADN pentru a fi disponibile ulterior la apariția evetualelor noi metode de investigare. Strategiile de screening vor trebui îndreptate spre detecția cancerelor precoce pentru a reduce morbiditatea și mortalitatea, și de asemenea spre rezecția polipilor premaligni pentru a reduce incidența cancerului colo-rectal. Stabilirea exactă a carcinogenezei colo-rectale va aduce multiple beneficii ce includ: diagnosticul presimptomatic al cancerului colo-rectal ereditar, evaluarea potențialului malign tumoral, individualizarea procedeelor operatorii și a sensibilității la chimioterapice, predicția posibilității de apariție a unui al doilea cancer primar.

BIBLIOGRAFIE

1. Pignone M, Rich M, Teutsch SM, Berg AO, Lohr KN. Screening for colorectal cancer in adults at average risk: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002; 137: 132-141
2. Trimbath JD, Giardiello FM. Review article: genetic testing and counseling for hereditary colorectal cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1843-1857.
3. Eaden J, Abrams K, Ekbom A, Jackson E, Mayberry J. Colorectal cancer prevention in ulcerative colitis: a case-control study. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 145-153.
4. Askling J, Dickman PW, Karlen P,et al. Colorectal cancer rates among first-degree relatives of patients with inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Lancet* 2001, 357: 262-266.
5. Ekbom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Increased risk of large-bowel cancer in Crohn's disease with colonic involvement. *Lancet* 1990; 336: 357-359.
6. Renkonen-Sinisalo L, Aarnio M, Mecklin JP, Jarvinen HJ. Surveillance improves survival of colorectal cancer in patients with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Cancer Detect Prev* 2000; 24: 137-142.
7. Jarvinen HJ, Aarnio M, Mustonen H et al Controlled 15-year trial on screening for colorectal cancer in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gastroenterology* 2000; 118: 829-834.
8. Kinzler KW, Vogelstein B. Lessons from hereditary colorectal cancer. *Cell* 1996; 87: 159-170.
9. Roth S, Sistonen P, Salovaara R. SMAD genes in juvenile polyposis. *Genes Chromosom Cancer* 1999; 26: 54-61.
10. Giardiello FM, Brensinger JD, Tersmette AC et al. Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome. *Gastroenterology* , 2000; 119: 1447-1453.
11. Coffield AB, Maciosek MV, McGinnis JM et al. Priorities among recommended clinical preventive services. *Am J Prev Med* 2001; 21: 1-9.
12. Winawer S, Fletcher R, Rex D et al. AGA, Colorectal Cancer Screening and Surveillance: Clinical Guidelines and Rationale - Update Based on Evidence. *Gastroenterology*, 2003; 124: 544-560.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi – 2005 – vol. 109, nr. 4

MECHANICAL VENTILATION IN VASCULAR COMA PATIENTS

Georgia Hardavella, Felicia Ştefanache, N. Ianovici
"Gr.T. Popa" University of Medicine and Pharmacy Iaşi
School of Medicine
Neurology and Neurosurgery Clinic
"St Trinity" Hospital Iaşi

MECHANICAL VENTILATION IN VASCULAR COMA PATIENTS (Abstract): Vascular coma is one of the leading complications in patients suffering cerebrovascular accidents and it is therefore entirely appropriate that we should consider what critical care has to offer in this devastating disease process. Vascular coma patients need ventilatory assistance ; Intubation and mechanical ventilation represent a life saving intervention. As critical care is subjected to progressive changes, careful definition of the role of mechanical ventilation, its types, and the ability of such a form of life sustaining support to affect patient outcome in multisided directions is mandatory. **Key words**: COMA, MECHANICAL VENTILATION, INTUBATION, ACUTE STROKE, PROGNOSIS

During the last decade, emerging evidence has proved that the care of patients with acute stroke in stroke units or specialized neurointensive care units is associated with reduced mortality and improved patient outcome. Nevertheless, the risks and benefits of intubation and mechanical ventilation (MV) when performed as potentially life-saving interactions in life-threatening vascular coma have come under great scrutiny in recent years. The circumstances and predictive value for outcome in vascular coma patients are not well documented.

Consequently, whether or not to perform endotracheal intubation remains a difficult decision and an ethical dilemma that must be based on the best estimate of the individual patient's clinical course (1).

TYPES AND MODES OF MECHANICAL VENTILATION

The types and modes of MV should be tailored to the needs of the patient. In general, there are two main types of ventilators commonly used in the intensive care unit (ICU) ; volume-cycled ventilators and pressure-preset ventilators. The former deliver a preset tidal volume regardless of the pressure generated and the latter deliver a preset target pressure to the airway during inspiration (2).

Regarding the modes of MV there are several including continuous mandatory, assist control, intermittent mandatory, synchronous intermittent mandatory, pressure support and noninvasive (3). Newer interesting modes of MV have arisen lately often based on computer feedback and attractive physiologic hypotheses. While each method has its components, objective evidence fails to indicate that anyone of the alternative methods is more successful than conventional MV with proper attention to tidal volume (4).

INDICATIONS

Many factors are considered in the decision to institute MV in vascular coma patients. Since no mode of MV can cure the disease process, the patient should have a correctable underlying problem that can be resolved while on MV. MV should not be initiated without thoughtful consideration as intubations and positive-pressure ventilation could have potentially harmful effects.

The principal indication for institution of MV is respiratory failure. Recognition of respiratory failure based on clinical grounds is an essential assessment skill of the emergency physician, since decisions must frequently be made before laboratory values are available. In addition, it is indicated in critically ill patients to gain control of the patient's ventilation and as prophylaxis for impending collapse of other physiologic functions (5).

The laboratory and clinical criteria for institution of MV (3) are mentioned in the present article (tab. I, II).

Clinical judgment should be used and trends related to these values should be considered when making decisions. An increasing severity of the illness is an alerting sign for institution of MV (4).

There are absolutely no contraindications to MV. The need for MV is best made early on clinical grounds as waiting for return of laboratory tests can result in unnecessary morbidity or mortality.

The aim of MV is to improve gas exchange, to reduce the work of breathing and to avoid complications while maintaining optimal conditions for recovery. Whatever the indication for respiratory support, the underlying condition of the patient must be reversible ; otherwise subsequent weaning may not be possible.

PROGNOSTIC POTENCY OF MV

The accurate prediction of survival is important for the appropriate management of patients in vascular coma and has major consequences on the organization of medical resources. Several studies have been performed regarding the prognosis in mechanically ventilated vascular coma patients. Some of them have shown no benefit of stroke ICUs and MV in reducing mortality and morbidity (6,7,8).

Although stroke fatality has decreased in recent decades (9), early death has been shown to be higher in mechanically ventilated patients with hemorrhagic stroke than in those with ischemic stroke (1,10,11).

TABLE I

Laboratory criteria for MV

Blood gases	$PaO_2 < 55$ mmHg
	$PaCO_2 > 50$ mmHg and $pH < 7.32$
Pulmonary function tests	Vital capacity < 10mL/Kg
	Negative inspiratory force < 25 cmH_2O
	FEV1 < 10 mL/Kg

TABLE II

Clinical and other criteria for MV

Clinical criteria	Apnea or hypopnea
	Respiratory distress with altered mentation
	Clinically apparent increased work of breathing
	Aspiration, Pulmonary embolism, Pneumonia
	Obtundation and need for airway protection
	Coma or absence of brain-stem reflexes
Other criteria	Controlled hyperventilation
	Severe circulatory shock

Navarrete et al. (12) performing an epidemiological study in Southern Europe reported that hospital and 1-year mortality in mechanically ventilated stroke patients is 33% and 53.8% respectively. Magi et al reported a 69,69% mortality for the same category of patients in the ICU where the analogy of ischemic to hemorrhagic strokes was 10/16 (13).

Similarly, the 1-year survival rate of stroke patients that underwent MV in the NICU at the Neurology Department of Heidelberg University between years 1992-93 was 33.1%; causes of death within the first year were neurological in 79.5% of patients while the rest were non-neurological or undetermined (14). Among several variables analyzed, age > 65 years and Glasgow Coma Scale (GCS) < 10 on admission had the greatest predictive value and the highest odds ratio in prognosis. Indeed, loss of consciousness is the most recognized prognostic determinant of death in acute stroke and is directly related to the severity of neurological damage (10,11,15, 16). Bradycardia and absence of brainstem reflexes were two additional variables reported to influence 1-year mortality by Burtin et al (10). Stroke location does not influence significantly the prognosis in mechanically ventilated vascular coma patients (14,17).

Decisions to withdraw mechanical ventilation in the neurology-neurosurgery intensive care unit are based on a range of associated factors among which the severity of the neurological condition, patient's age and diagnosis are of vital importance.

CONCLUSIONS

Vascular coma patients need ventilatory assistance. After acute nervous system insults the inability to protect the airway and impaired central respiratory drive can only be managed with endotracheal intubation and mechanical ventilation.

The overall prognosis of patients in vascular coma being intubated and mechanically ventilated is severe but the observed survival rate is sufficient to justify this treatment even in patients not requiring other invasive procedures. Other variables like GCS score and age can influence patient outcome.

MV is valuable in optimizing treatment and should be performed in a timely manner before irreversible damage occurs.

REFERENCES

1. Schielke E, Busch M, Hildenhagen T et al. Functional, cognitive and emotional long-term outcome of patients with ischemic stroke requiring mechanical ventilation. *J Neurol* 2005 ; 252 : 648-654.
2. O'Higgins F. An introduction to mechanical ventilation in the Intensive Care Unit. *Update in Anesthesia* 2003 ; 16 : 1.
3. Joyce D. Ventilator Management. *E-Medicine* June 2005.
4. Byrd R, Roy T. Ventilation, Mechanical. *E-Medicine* March 2004.
5. Tung A. Indications for mechanical ventilation. *Int Anesthesiol Clin* 1997 ; 35 (1) : 1-17.
6. Kennedy BF, Pozen TJ, Gabelman EH, Tuthill JE, Zaentz SD. Stroke intensive care : an appraisal. *Am Heart J* 1970 ; 80 : 188-196.
7. Drake WE Jr, Hamilton MJ, Carlsson M, Blumenkrantz J. Acute stroke management and patient outcome ; the value of neurovascular care units (NCU). *Stroke* 1973 ; 4 : 933-945.
8. Millikan CH. Stroke intensive care units : objectives and results. *Stroke* 1979 ; 10 : 235-237.
9. Whisnant JP. The decline of stroke. *Stroke* 1984 ; 15 : 160-168.
10. Burtin P, Bollaert PE, Feldmann L, Lelarge P, Bauer P, Larcan A. Prognosis of patients with stroke undergoing mechanical ventilation. *Intensive Care Med* 1994 ; 20 : 32-36.

11. Chambers BR, Norris JW, Shurvell BL, Hachinski VC: Prognosis of acute stroke. *Neurology* 1987; 37: 221-225.
12. Naverrete-Navaro P, Rivera-Fernandez R, Lopez-Mutuberria MT et al. Outcome prediction in terms of functional disability and mortality at 1 year among ICU-admitted severe stroke patients: a prospective epidemiological study in the South of the European Union (Evascan Project, Andalusia, Spain). *Intensive Care Med* 2003; 29 (8): 1237-1244.
13. Magi E, Recine C et al. Prognosis of stroke patients undergoing intubation and mechanical ventilation. *Minerva Med* 2000; 91 (5-6): 99-104.
14. Steiner T, Mendoza G, De Georgia M, Schellinger P, Holle R, Hacke W. Prognosis of stroke patients requiring mechanical ventilation in a Neurological Critical Care Unit. *Stroke* 1997; 28: 711-715.
15. Sheikh K, Brennan PJ, Meade TW et al. Predictors of mortality and disability in stroke. *J Epidemiol Community Health* 1983; 37: 70-74.
16. Hacke W, Schwab S, Horn M et al. "Malignant" middle cerebral artery territory infarction: clinical course and prognostic signs. *Arch Neurol* 1996; 53: 309-315.
17. Gujjar AR, Deibert E, Manno EM, Duff S, Diringer MN. Mechanical ventilation for ischemic stroke and intracerebral hemorrhage: indications, timing and outcome. *Neurol* 1998; 51 (2): 447-451.

NOUTĂŢI

ACTIVITATEA INHIBITORIE A CIMENTURILOR IONOMERE DE STICLĂ ASUPRA BACTERIILOR CARIOGENE

Studiul a evaluat in vitro activitatea antibacteriană a trei tipuri de cimenturi ionomere de sticlă asupra S. mutans, S. sobrinus, L. acidophilus şi A. viscosus. Materialele tesate au fost Vitrebond (3M Espe), Ketac Molar (3M Espe) şi Fuji IX (GC America). S-a stabilit că inhibarea bacteriană exercitată de Vitrebond a fost mai mare decât cea determinată de clorhexidină 0,2%. Fuji IX a prezentat efectul antibacterian cel mai redus, fiind urmat de Ketac Molar, ambele materiale având o eficienţă antibacteriană mai redusă decât a clorhexidinei 0,2%, utilizată ca martor. Studiul a confirmat încă o dată efectele antibacteriene semnificative ale cimenturilor ionomere de sticlă. Cimentul ionomer de sticlă modificat cu răşină (Vitremer) a prezentat activitatea antibacteriană cea mai puternică dintre materialele testate, indiferent de modul de activare a prizei, fotoactivarea reducându-i doar eficienţa împotriva L. acidophilus (Duque C, Negrini TC, Hebling I, Spolidorio DM. Inhibitory activiry of glass ionomer cement on cariogenic bacteria. *J Oper Dent* 2005; 30 (5): 636-640).

Gianina Iovan

COMPLICAŢIILE PULPARE SECUNDARE RESTAURĂRILOR CU MATERIALE PLASTICE DIN PRACTICA STOMATOLOGICĂ

Tehnicile adezive de restaurare coronară sunt controversate datorită riscurilor pe care tehnicile de condiţionare şi sigilare a plăgii dentinare le prezintă pentru pulpa dentară. Autorii studiului au evaluat incidenţa complicaţiilor pulpare survenite în cazul restaurării coronare cu materiale compozite sau amalgam, protecţia dentinară fiind realizată fie cu sisteme adezive bazate pe îndepărtarea detritusului dentar remanent, fie cu lineri pe bază de hidroxid de calciu. Rezultatele studiului au demonstrat faptul că sistemele adezive şi hidroxidul de calciu protejează în egală măsură complexul pulpo-dentinar, principalul factor determinant al răspunsului pulpar fiind doar grosimea stratului de dentină restantă. Totuşi în cavităţi profunde sau în cavităţi cu expuneri pulpare, utilizarea materialelor compozite a fost mai frecvent asociată cu complicaţiile pulpare decât în cazul aplicării amalgamului (Whitworth JM, Myers PM, Smith J, Walls AW, McCabe JF. Endodontic complications after plastic restorations in general practice. *Int Endod J* 2005; 38 (6): 409-416).

Gianina Iovan

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2005 - vol. 109, nr. 4

NEOPLAZIA VULVARĂ INTRAEPITELIALĂ O PROBLEMĂ DE INTERES GINECOLOGIC

B.I. Ştefănescu
Spitalul Clinic "Dr. I. Cantacuzino" Bucureşti
Clinica Obstetrică-Ginecologie

VULVAR INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA. AN ISSUE OF GYNECOLOGIC INTEREST (Abstract) : The term vulvar intraepithelial neoplasia is used to designate squamous proliferative lesions characterized by disorders of cell maturation and nuclear abnormalities at various levels in the vulvar epithelium. Due to the fact that 40-50% of the patients are asymptomatic, the standard of diagnosis remains visualization and biopsy of all suspect vulvar lesions. The risk of VIN evolving into an invasive carcinoma is not accurately known but the data from literature suggests that 20-30% of these patients will consecutively develop an invasive squamous cell carcinoma of the vulva. Choosing the best therapeutic approach for these patients is challenging because of the extent of the lesions and, frequently, their multifocal nature. Increasing incidence among younger women justify a more conservative approach, the aim of the treatment remains however the prevention of progression to invasive cancer. **Key words** : GYNECOLOGIC MALIGNANCY, VULVAR INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA, VULVAR CARCINOMA

DEFINIŢIE ŞI CLASIFICARE

Termenul de neoplazie vulvară intraepitelială (VIN) desemnează leziunile proliferative ale epiteliului vulvar caracterizate prin prezenţa anomaliilor de maturaţie celulară şi atipiilor nucleare (pierderea polarităţii, pleomorfism, neregularităţi ale membranei, mitoze atipice), elemente întâlnite la diferite niveluri ale epiteliului vulvar (1,2,3,4).

Acronimul VIN a fost propus în anii '80 pentru a defini, folosind un termen unic, leziunile displazice şi carcinomul *in situ* al vulvei, leziuni desemnate anterior cu termenii : eritroplazie Queyrat, boală Bowen, displazie bowenoidă sau distrofie hiperplazică cu atipii. Acest termen a fost introdus în analogie cu termenul CIN, care desemnează leziunile intraepiteliale ale colului uterin, deşi cele două epitelii sunt diferite din punct de vedere embriologic şi histologic (5).

ISSVD (International Society for the Study of Vulvar Disease) şi ISGYP (International Society of Gynecologic Pathologists) au propus în 1986 o nomenclatură ce permite o distincţie netă între leziunile nonneoplazice şi cele precanceroase de la nivelul epiteliului vulvar (tab. I). Toate leziunile precanceroase ale epiteliului scuamos vulvar sunt denumite cu termenul de *neoplazie vulvară intraepitelială*, terminologie acceptată atât de ISSVD şi ISGYP, cât şi de OMS (2).

Clasificarea VIN în cele 3 grade de severitate (1,2,6) (displazie uşoară, moderată şi severă) se face în funcţie de grosimea, măsurată de la membrana bazală spre suprafaţă, pe care keratinocitele prezintă anomalii de maturare astfel :

VIN I - anomaliile celulare sunt limitate în 1/3 inferioară a epiteliului ;

VIN II - anomaliile celulare interesează mai mult de 1/3 dar mai puţin de 2/3 infe-

TABELUL I

Clasificarea leziunilor epiteliului vulvar după ISSVD – 1986

LEZIUNI EPITELIALE NONNEOPLAZICE	LEZIUNI EPITELIALE PRECANCEROASE
Lichen scleros ;	VIN I – displazie uşoară ;
Hiperplazie scuamoasă ;	VIN II – displazie moderată ;
Alte dermatoze (lichen simplex cronic, lichen plan, psoriazis, dermatite alergice etc.)	VIN III – displazie severă tip : Nediferenţiat Diferenţiat

TABELUL II

Clasificarea leziunilor VIN scuamoase după ISSVD – 2004

VIN TIP OBIŞNUIT (USUAL TYPE)	VIN TIP DIFERENŢIAT
Cel mai frecvent ; În general asociat cu infecţia HPV ; Subtipuri : Condilomatos ; Bazaloid ; Mixt (condilomatos/bazaloid)	Tip mai puţin frecvent ; Neasociat cu infecţia HPV ; Reprezintă precursorul cel mai probabil al carcinomului invaziv

rioare ale grosimii epiteliului ; mitozele atipice sunt numeroase iar monstruozităţile nucleare sunt frecvente ;

VIN III - tulburarea arhitecturală interesează mai mult de 2/3 inferioare ale epiteliului ; afectarea anexelor cutanate, întâlnită la mai mult de 55% din cazuri, nu trebuie confundată cu invazia (2).

În 2004, ISSVD a reclasificat leziunile VIN. Astfel, termenul VIN I nu mai este utilizat. Modificările histologice uşoare din zonele bazale ale epiteliului, denumite anterior cu termenul de VIN I, s-au dovedit a fi cauzate de iritaţia cronică sau de infecţia cu HPV – efectul citopatic al HPV. Termenul VIN va fi utilizat doar pentru a desemna leziuni ale epiteliului scuamos de grad înalt – cele care erau încadrate anterior sub termenii VIN II şi VIN III (3).

Două categorii VIN vor fi utilizate pentru a descrie neoplazia intraepitelială vulvară (tab. II) : VIN tip obişnuit şi respectiv VIN tip diferenţiat. În rarele cazuri când leziunile nu pot fi încadrate în nici unul din tipurile menţionate anterior se va folosi termenul VIN tip neclasificat (VIN NOS) (3).

EPIDEMIOLOGIE

În ultimele două decade s-a constatat creşterea incidenţei neoplaziilor tractului genital inferior (7). Incidenţa VIN în perioada 1973-1987 aproape s-a dublat, de la 1,1 la 2,1 cazuri la 100.000 de femei pe an, depăşind astfel incidenţa cancerului vulvar invaziv (8). În aceeaşi perioadă, Cancer Registry of Norway remarcă creşterea incidenţei VIN de la 0,5 la 1,4 cazuri la 100.000 de femei pe an (9). Un studiu clinic neo-zeelandez susţine aceeaşi tendinţă ascendentă a incidenţei leziunilor VIN III la femei cu vârsta sub 50 de ani (10).

Această creştere globală a incidenţei VIN ar putea fi explicată prin relaţia acesteia cu bolile cu transmitere sexuală ; dintre acestea, relaţia cu infecţia cu HPV fiind cea mai bine documentată (7). Grupa de vârstă cu cea mai mare incidenţă a leziunilor VIN este 30-39 de ani (4). Nu au fost semnalate diferenţe semnificative ale frecvenţei VIN între rasa albă şi cea de culoare (4).

FACTORI DE RISC

Infecţiile genitale cu anumite serotipuri ale HPV, în particular serotipul 16, sunt puternic asociate cu VIN (7). Se apreciază că în 70% din cazurile VIN şi CIS poate fi identificat subtipul 16 al HPV (4). Serotipurile HPV 18 şi 31 sunt identificate într-un procent mult mai mic (2). Alţi factori de risc responsabili de apariţia VIN pot fi : fumatul, partenerii sexuali multipli, displaziile cervicale (7).

Stările de imunosupresie, tranzitorii sau permanente, pot favoriza dezvoltarea VIN. Astfel, femeile HIV pozitive au un risc de aproximativ 4 ori mai mare de a fi infectate cu HPV (7). Prevalenţa raportată a leziunilor de tip VIN în rândul femeilor HIV pozitive variază între 0,5 şi 37% (11). Pe de altă parte, frecvenţa mare a infecţiei HIV în rândul pacientelor cu leziuni VIN susţine recomandarea testării HIV a acestora (7).

DIAGNOSTIC POZITIV

Aproximativ 40-50% din pacientele cu VIN sunt asimptomatice (1,2,6); acestea sunt descoperite întâmplător, în cursul tratamentelor pentru alte afecţiuni precum: condilomatoză, neoplazie intraepitelială cervicală (CIN) sau neoplazie intraepitelială vaginală (VAIN) (1,2). Astfel, de cele mai multe ori, diagnosticul acestei afecţiuni se bazează pe vizualizarea leziunii şi biopsierea tuturor formaţiunilor vulvare suspecte (7). Cu toate acestea, cel mai frecvent simptom întâlnit este pruritul vulvar cu istoric îndelungat (cel puţin 6 luni după unii autori (1)). Alte simptome pot fi reprezentate de iritaţia locală, durerea sau leucoreea (6).

Aspectul macroscopic al leziunilor VIN variază în raport cu gradul de severitate al acestora. Leziunile VIN de grad I sau II pot avea aspect macular sau papular, sub formă de plăci hiperkeratozice, uneori hiperpigmentate (5,6). Leziunile VIN III se prezintă sub formă de plăci cu parakeratoză şi hiperpigmentare (datorită retenţiei cromatinei nucleare în stratul parakeratozic, superficial, al epiteliului) (5).

Majoritatea leziunilor sunt localizate la nivelul labiei mici (2). Leziunile extinse pot însă interesa şi labia mare iar în aproximativ 40% din cazuri se constată şi interesarea regiunii perianale (1).

Datorită caracterului frecvent multifocal al VIN (70% din cazuri (2)), examenul clinic trebuie să cuprindă şi investigarea vaginului şi colului uterin.

Frotiul citodiagnostic cervico-vaginal este anormal în aproximativ 40% din cazuri (4). Colposcopia (vulvă, vagin, col), asociată testelor cu acid acetic şi albastru de toluidină, este un procedeu util mai ales în direcţionarea biopsiilor (7). Citologia vulvară, datorită sensibilităţii foarte scăzute, nu face parte din protocolul diagnostic al leziunilor suspecte.

Biopsia reprezintă singurul mijloc capabil să stabilească diagnosticul de certitudine şi să excludă eventuala invazie. Ţinând cont de caracterul frecvent multifocal al leziunilor VIN, pot fi necesare biopsii multiple. În cazul leziunilor de dimensiuni mici, aceasta se poate efectua şi în ambulator, sub anestezie locală, cu ajutorul unui dispozitiv special ("punch biopsy"). Pentru leziunile extinse sau la care se suspicionează invazia (arii eritematoase, îngroşate), biopsia va fi excizională.

DIAGNOSTIC DIFERENŢIAL

Diagnosticul diferenţial (4,5) al leziunilor VIN trebuie să se facă în primul rând cu leziunile distrofice– lichenul scleros, hiperplazia scuamoasă, distrofia mixtă. Alte ce trebuie excluse sunt condilomatoza, boala Paget, melanomul malign.

EVOLUŢIE

Potenţialul VIN III de transformare malignă nu este clar stabilit. Leziunile VIN au evoluţie variabilă; ele pot regresa, persista sau progresa spre forma invazivă (2,4). Regresia spontană a leziunilor de tip VIN III este de 2 ori mai frecventă decât progresia lor (4), în special la femeile tinere (12,13).

Există puţine studii privind istoria naturală a cazurilor VIN III netratate. Jones a raportat 5 cazuri de VIN care nu au primit tratament şi care dupa 2-8 ani au evoluat spre forma invazivă (1,12). Într-un alt studiu efectuat pe 113 paciente cu VIN III, acelaşi autor remarcă progresia spre carcinom invaziv la 4 din 105 cazuri tratate şi respectiv la 7 din 8 cazuri netratate (14).

Riscul progresiei VIN III spre forma invazivă, considerat mai mic decât al CIN III (4), este mai mare la femeile în vârstă şi în condiţii de imunosupresie (2). Se apreciază că 20-30% din cazurile VIN III vor progresa spre forma invazivă (3). Progresia VIN I şi VIN II spre forma invazivă este raportată ocazional (3,4).

TRATAMENT

Alegerea unei strategii terapeutice optime pentru pacientele cu VIN este dificil de realizat datorită extensiei leziunii şi, frecvent, caracterului multifocal al acestora. Există situaţii când după excizii largi se constată margini pozitive sau recurenţe ale bolii. Mai mult, frecvenţa crescândă a acestei afecţiuni în rândul femeilor tinere justifică o atitudine terapeutică mai conservatoare. Tratamentul trebuie de asemenea adaptat tipului histologic, vârstei pacientei, localizării şi extensiei leziunii (3). Obiectivele tratamentului sunt controlul simptomelor şi prevenirea progresiei spre forma invazivă (7,14).

În 1996, Edwards et aloratorii propun următoarea schemă terapeutică (1):

- pacientele în vârstă de peste 40-45 de ani, la care examenul histopatologic ridică suspiciunea de invazie vor fi supuse exciziei locale largi; această procedură, deşi mutilantă, se dovedeşte curativă în 75% din cazuri;
- pentru pacientele tinere, cu vârsta sub 40-45 de ani, la care examenul histopatologic a exclus orice suspiciune de invazie, tratamentul cu laser CO_2 va fi preferat. Recurenţele asociate acestei proceduri sunt apreciate la 10-20% din cazuri.

TRATAMENTUL CHIRURGICAL

Tratamentul standard al neoplaziei intraepiteliale de grad înalt este chirurgical, fie excizional sau ablativ (15). Leziunile VIN de grad înalt sunt cel mai bine tratate prin excizie locală superficială, cu margini de siguranţă de cel puţin 5 mm (7). Principalul avantaj al acestei tehnici îl reprezintă posibilitatea analizei atente histopatologice cu excluderea invaziei stromale, care, după unele date din literatură este apreciată a avea o frecvenţă variabilă de 2,5-18% (3). În situaţia unei invazii stromale sub 1 mm (stadiul IA FIGO) se impune excizia locală largă.

Ratele de succes asociate exciziei locale citate în literatură sunt de 83-91%, cu condiţia ca marginile de rezecţie să fie negative (4,15). Profunzimea exciziei trebuie să fie de cel puţin 1 mm astfel încât, în piesa extirpată să se regăsească şi anexele cutanate (foliculi piloşi, glande sebacee) (4).

Vulvectomia cutanată ("skinning vulvectomy") este indicată în leziunile multifocale; după îndepărtarea tegumentului lezional este necesară grefa de piele. Funcţiile vulvare sunt mai bine conservate decât după vulvectomia simplă (4,16).

La pacientele tinere, cu leziuni extinse sau cu caracter multifocal, trebuie luată în considerare şi posibilitatea ablaţiei cu laser CO_2 (7,16). Durata cicatrizării este de aproximativ 3 săptămâni iar rata recurenţelor este de 10-22% (4).

TERAPIA TOPICĂ

Alături de tratamentul adecvat al leziunilor VIN, conservarea integrităţii anatomice şi a funcţiei sexuale este esenţială. Terapiile topice sunt încă în stadiul de evaluare, nefiind încă incluse în terapia standard a acestor paciente.

Orientarea spre terapii medicale, topice, este justificată ţinând cont de morbiditatea asociată procedurilor chirurgicale: durere locală, sângerare, dificultăţi privind cicatrizarea. Mai mult, cicatrizarea după procedurile chirurgicale face dificilă, sau chiar imposibilă, evaluarea colposcopică ulterioară (15).

Terapiile medicale folosite în trecut cu rezultate variabile, presupuneau utilizarea

5-fluorouracilului (aplicaţii locale timp de 6 săptămâni), interferonului, retinoizilor.

Terapia topică actuală, aflată încă în stadiul de evaluare pe loturi mari de paciente, presupune utilizarea imiquimod-ului (15). Imiquimod, membru al familiei imidazoquinolonelor, este un imunomodulator care îşi exercită efectul prin intermediul receptorilor Toll 7 (TLR-7) prezenţi la nivelul celulelor dendritice, macrofagelor şi monocitelor (15,17). Cascada de evenimente pe care le antrenează are ca rezultat final activarea imunităţii mediate celular TH-1 şi inhibarea imunităţii mediată TH-2. Această modulare a răspunsului imun, odată cu activarea celulelor "natural killer", este importantă în controlul infecţiilor virale şi proliferărilor tumorale (17). Mai mult, imiquimod induce expresia la nivelul celulelor tumorale a receptorilor Fas care, prin intermediul *Fas ligand* (Fas L), vor promova apoptoza.

Efecte favorabile ale acestei terapii au fost raportate în literatură. Astfel, Davis et al. raportează dispariţia completă a leziunilor VIN 3 la pacientele tratate cu imiquimod (18). Rezultatele preliminare sunt incurajatoare ; cu toate acestea, studii randomizate pe loturi mari de paciente sunt necesare pentru includerea terapiei topice cu imiquimod ca standard terapeutic la pacientele cu neoplazie intraepitelială vulvară.

TERAPII EXPERIMENTALE

Terapia fotodinamică (PDT) se bazează pe interacţiunea dintre un compus fotosensibilizant cu localizare tumorală şi lumină la o anumită lungime de undă. Utilizarea acidului 5 aminolevulinic (ALA) este în particular atractivă deoarece acest compus este transformat în protoporfirină IX la nivelul celulelor caracterizate printr-un ritm rapid de creştere. Această particularitate face ca leziunile ţesutului sănătos din jur să fie mult mai puţin importante. PDT pare să fie importantă nu numai prin distrucţia directă a celulelor tumorale, dar şi prin răspunsul imun indus – inflamaţie şi eliberare de imunomodulatori (19).

Printre avantajele citate în literatură ar fi vindecarea obţinută în termen scurt, conservarea aspectului normal al vulvei şi posibilitatea realizării fără anestezie (20,21).

Rezultatele acestei proceduri la pacientele cu neoplazie intraepitelială de grad înalt sunt promiţătoare. Fehr et al. raportează, la 11 din 15 paciente tratate, un interval de 8 săptămâni liber de boală. În primul an după procedură, 3 paciente au prezentat recurenţe ale bolii, acestea fiind asociate caracterului multifocal al leziunilor iniţiale (20).

Reacţia favorabilă la PDT este mai evidentă la pacientele cu leziuni unifocale în comparaţie cu pacientele a căror leziuni sunt pigmentate sau au caracter multifocal (19). Alţi factori ce ar putea explica răspunsul limitat al unora din paciente la PDT ar putea fi infecţia cu serotipuri HPV cu risc înalt sau deficienţe ale imunităţii mediate celular (19).

Vaccinoterapia. Un studiu efectuat pe un lot de 18 paciente – 16 paciente cu neoplazie intraepitelială cervicală 3 (CIN) şi respectiv 2 paciente cu VIN 3 – la care s-au administrat peptide E7 ale HPV 16 a arătat un clearance viral la jumătate dintre acestea. Cu toate acestea, doar la 3 paciente cu CIN s-a constatat regresia completă a leziunilor, 6 paciente prezentând doar un răspuns parţial. La pacientele cu leziuni VIN nu s-a constatat nici un răspuns (22).

BIBLIOGRAFIE

1. Edwards CL, Tortolero-Luna G, Linares AC et al. Vulvar intraepithelial neoplasia and vulvar cancer. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1996 ; 23 : 295-324.
2. Prat J. Pathology of vulvar intraepithelial lesions and early invasive carcinoma. *Hum Pathol* 1991 ; 22 (9) : 877-883.
3. Preti M, Sideri M. Neoplasie intraepiteliali vulvari : classificazione e trattamento. *La Colposcopia in Italia Anno XX* 2004 ; 1 : 5-9.
4. Pricop M. Cancerul vulvar. În : Pricop M. *Oncologie ginecologică clinică*. Iaşi : Ed. Polirom, 2000, 11-47.
5. Minh H-N, Smadja A. L'histopathologie des neoplasies intraepitheliales vulvaires. *Gynecologie* 1989 ; 40 (2) : 101-107.
6. Chi DS. The diagnosis and management of vulvar cancer. *Primary Care Update for Ob/Gyns* 1999 ; 6 (1) : 24-32.
7. Joura EA. Epidemiology, diagnosis and treatment of vulvar intraepithelial neoplasia. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2002 ; 14 : 39-43.
8. Sturgeon SR, Brinton LA, Devesa SS, Kurman RJ. In situ and invasive vulvar cancer incidence trends (1973 to 1987). *Am J Obstet Gynecol* 1992 ; 166 (5) : 1482-1485.
9. Iversen T, Tretli S. Intraepithelial and invasive squamous cell neoplasia of the vulva : trends in incidence, recurrence and survival rate in Norway. *Obstet Gynecol* 1998 ; 91 : 969-972.
10. Jones RW, Rowan DM. Vulvar intraepithelial neoplasia III : a clinical study of the outcome in 113 cases with relation to the later development of invasive vulvar carcinoma. *Obstet Gynecol* 1994 ; 84 : 741-745.
11. Kuhn L, Sun XW, Wright Jr TC. Human immunodeficiency virus infection and female lower genital tract malignancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1999 ; 11 : 35-39.
12. Crum CP. Carcinoma of the vulva : epidemiology and pathogenesis. *Obstet Gynecol* 1992 ; 3 : 448-454.
13. Hietanen S H, Kurvinen K, Syrjanen K et al. Mutation of tumor suppressor gene p53 is frequently found in vulvar carcinoma cells. *Am J Obstet Gynecol* 1995 ; 173 (5) : 1477-1482.
14. Jones RW, Baranyai J, Stables S. Trends in squamous cell carcinoma of the vulva : the influence of vulvar intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 1997 ; 3 : 448-452.
15. Diaz-Arrastia C, Arany I, Robazetti SC et al. Clinical and molecular responses in high-grade intraepithelial neoplasia treated with topical imiquimod 5%. *Clin Cancer Res* 2001 ; 7 : 3031-3033.
16. Reid R. Superficial laser vulvectomy III. A new surgical technique for appendage-conserving ablation of refractory condylomas and vulvar intraepithelial neoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1985 ; 152 (5) : 504-509.
17. Stanley MA. Imiquimod and the imidazoquinolones : mechanism of action and therapeutic potential. *Clin Exp Dermatol* 2002 ; 27 : 571-577.
18. Davis G, Wentworth J, Richard J. Self-administered topical imiquimod treatment of vulvar intraepithelial neoplasia : a report of four cases. *J Reprod Med* 2000 ; 45 : 619-623.
19. Abdel-Hady ES, Martin-Hirsch P, Duggan-Keen M et al. Immunological and viral factors associated with the response of vulvar intraepithelial neoplasia to photodynamic therapy. *Cancer Res* 2001 ; 61 : 192-196.
20. Fehr MK, Hornung R, Schwarz VA, Simeon R, Haller U, Wyss P. Photodynamic therapy of vulvar intraepithelial neoplasia III using topically applied 5-aminolevulinic acid. *Gynecol Oncol* 2001 ; 80 : 62-66.
21. Tyring SK. Vulvar squamous cell carcinoma : guidelines for early diagnosis and treatment. *Am J Obstet Gynecol* 2003 ; 189 (3) : S17-S23.
22. Muderspach L, Wilczynski S, Roman L et al. A phase I trial of a human papillomavirus (HPV) peptide vaccine for women with high-grade cervical and vulvar intraepithelial neoplasia who are HPV 16 positive. *Clin Cancer Res* 2000 ; 6 (9) : 3406-3416.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2005 - vol. 109, nr. 4

REZECŢIA HEPATICĂ ÎN CARCINOMUL HEPATOCELULAR DEZVOLTAT PE CIROZĂ

E. Târcoveanu, C. Lupaşcu, Şt. Georgescu, Fl. Zugun, Felicia Crumpei,
Oana Epure, Cristina Nicorici, Gabriela Canschi, D. Ferariu
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Centrul de Cercetare în Chirurgie Generală Clasică şi Laparoscopică
Clinica I Chirurgie "I. Tănăsescu - Vl. Buţureanu"

LIVER RESECTION FOR HEPATOCELLULAR CARCINOMA IN CIRRHOTIC PATIENTS (Abstract) : The incidence of hepatocellular carcinoma (HCC) in cirrhotic patients is increasing. Despite advances in imaging and laboratory screening which allow earlier diagnosis, the surgeon is all too often confronted with an HCC of advanced stage or arising in the setting of severe cirrhosis. Hepatic resection is still considered the treatment of choice for hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis. From 1998 to 2005, 6 patients (5 males, 1 female, age 52-70 years, mean age 64.1 years) with HCC associated severe, but well compensated liver cirrhosis (Child A - 4 patients, Child B - 2 patients) underwent 9 hepatic resection in our department. Mean tumor size was 56 mm (range 23-86 mm). Two of these lesions were in the left liver and four in the right lobe. Doppler ultrasonography was performed in all cases and CT in 3 cases to confirm the extension of the lesions. Laparoscopy was performed in 3 patients under CO_2 pneumoperitoneum. The Pringle maneuver was not used. The transection of the liver parenchyma was obtained by the use of Ligasure and harmonic scapel. Nine hepatic resections were performed : 7 segmentectomy and 2 non-anatomical resections. The resection margin was 1 cm. The mean operative time was 90 minutes (range 60-120). Mean blood loss was 250 ml and 2 patients required blood transfusion. One patient died on the tenth postoperative day from a severe respiratory distress syndrome and hepatic failure. Major morbidities occurred in three patients who developed moderate postoperative ascites, which resolved successfully with conservative treatment in two patients. Limited liver resection in cirrhotic patients with HCC is feasible with a low complication rate when careful selection criteria are followed (tumor size smaller than 8 cm, Child-Pugh A class and the good general conditions of the patients). Other medical and interventional treatments (chemoembolization, chemotherapy) can only slow the progress of HCC. **Key words** : LIVER RESECTION, HEPATOCELLULAR CARCINOMA, CIRRHOSIS

Ciroza poate reprezenta patul de dezvoltare al carcinomului hepatocelular (CHC). Riscul de malignizare este mai mare în caz de ciroză postvirală (VHB, VHC) şi de hemocromatoză. Diverse carcinogene (virus, tutun) favorizează apariţia, de obicei multifocală, a nodulilor hiperplazici şi displazici, caracterizaţi prin neovascularizaţie arterială şi care pot evolua spre CHC. În literatură, posibilitatea dezvoltării CHC pe ciroză apare în 80-85% cazuri (1). Incidenţa în creştere, problemele legate de diagnosticul precoce şi accesul limitat la posibilităţile terapeutice actuale fac din această boală o problemă de sănătate publică pentru ţara noastră.

MATERIAL ŞI METODĂ

Am realizat un studiu retrospectiv în perioada 1998 – 2005, analizând foile de observaţie, protocoalele operatorii şi buletinele histo-patologice din baza de date MS Access a Clinicii I Chirurgie Iaşi.

În acest interval, în serviciul nostru au fost practicate 50 hepatectomii pentru tumori hepatice maligne primitive sau secundare : hepatocarcinoame – 6 cazuri, hepatocarcinoame pe ciroză – 6 observaţii, metastaze hepatice – 38 cazuri (provenite de la cancere colo-rectale – 16, gastrice – 8, veziculă biliară – 8, pancreatice – 4, intestin subţire – 1, sân – 1). Deci, 70% din malignităţile hepatice din statistica noastră sunt reprezentate de metastaze ale unui cancer abdominal, în special colo-rectal. Incidenţa CHC pe ciroză este relativ scăzută, de numai 12%, dar aceasta nu reprezintă realitatea, regiunea noastră fiind cunoscută ca având o incidenţă crescută a cirozei ; cazurile sunt fie nediagnosticate, fie descoperite în stadii care constituie contraindicaţii ale rezecţiei hepatice.

Lotul studiat cuprinde 6 bolnavi, în majoritate bărbaţi (5 bărbaţi şi o femeie), cu vârste cuprinse între 50 şi 72 ani (vârsta medie 64,1 ani), proveniţi predominant din mediul urban (5 bolnavi din mediul urban şi unul din mediul rural), pensionari pe caz de boală sau la limita de vârstă (doar un singur pacient mai era încă în activitate), la care s-au practicat 9 rezecţii hepatice succesive.

Bolnavii operaţi prezentau multiple antecedente personale patologice : tuberculoză pulmonară (2 obs.), diabet zaharat insulinodependent (2 obs.), fibrilaţie atrială şi insuficienţă cardiacă (1 obs.), litiază biliară (2 obs.), pancreatită cronică (1 obs.), chist hidatic pulmonar operat (1 obs.).

Ciroza hepatică era postvirală A sau C la 2 bolnavi, etanolică la 3 bolnavi ; într-un singur caz ciroza a fost diagnosticată cu ocazia intervenţiei. Ciroza era în stadiu Child A la 4 bolnavi şi Child B la 2 bolnavi.

Simptomatologia la internare a fost nespecifică, bolnavii prezentând astenie fizică, inapetenţă (4 obs.), dureri în hipocondrul drept (5 obs.), scădere ponderală (5 obs.). Toţi pacienţii au fost diagnosticaţi pe baza examenului ecografic şi erau transferaţi de la Institutul de Gastroenterologie şi Hepatologie Iaşi. Debutul simptomatologiei a variat între o lună şi 6 luni. Un bolnav a fost internat în urgenţă pentru hemoperitoneu prin CHC lob stâng rupt în peritoneu, ocazie cu care s-a precizat şi diagnosticul. Starea generală a fost foarte bună la un bolnav (OMS 1), bună la 4 bolnavi (OMS 2) şi mediocră la un singur bolnav (OMS 3). Un bolnav era supraponderal, doi subponderali şi trei normoponderali.

Examenul local a evidenţiat durere la palpare în hipocondrul drept la toţi bolnavii şi tumoră palpabilă la 2 bolnavi.

Biologic, bolnavii prezentau anemie în 3 cazuri, trombocitopenie în 3 cazuri, hipoproteinemie în 3 cazuri şi transaminaze peste 100 UI/l la toţi bolnavii. Dozarea alfafetoproteinelor efectuată la 3 bolnavi a arătat valori mari în toate cazurile.

Semne de hipertensiune portală s-au înregistrat la 2 bolnavi.

Examenul ecografic a fost cel care a ridicat suspiciunea diagnostică în toate cazurile. A evidenţiat noduli între 23 şi 86 mm (mărimea medie 56 mm), mai ales hipoecogeni (într-un singur caz hiperecogen), cu halou în jur (fig. 1, 2), care la examenul Doppler erau bine vascularizaţi, pe un ficat cu semne evidente de ciroză (4 cazuri), cu adenopatie în hil sau lombo-aortică (2 cazuri). La 2 bolnavi s-au descoperit câte două tumori. Ca localizare, tumorile se găseau în lobul stâng – segmentul 3 (2 cazuri) şi restul în lobul drept (segmentele 4, 6, 7 şi 8).

Tomodensitometria (CT) efectuată preoperator la 3 bolnavi a evidenţiat o formaţiune hipodensă sau izodensă, neomogenă,

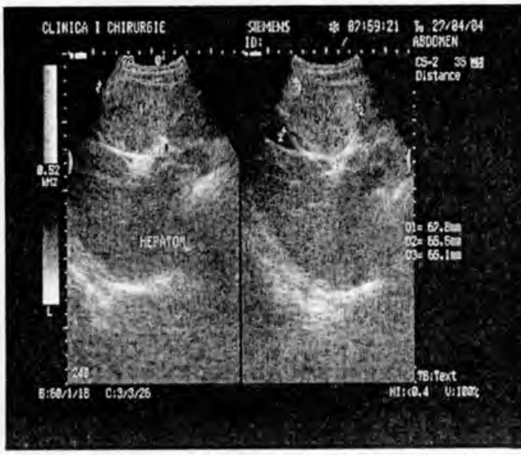


Fig. 1. Ecografie hepatică. Ficat cu structură nodulară ocupat în segmentul IV de o formaţiune neomogenă de 65 x 64 mm

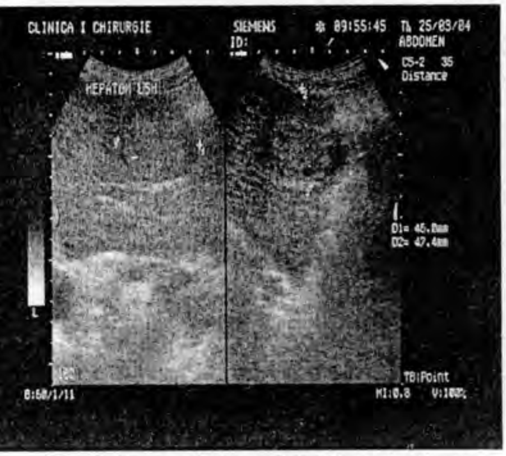


Fig. 2. Ecografie hepatică. Ficat cirotic ce conţine în segmentul III o formaţiune hipoecogenă de 46 x 47 mm

cu pseudocapsulă (2 cazuri), bine vascularizată ; la un bolnav, CT efectuată postoperator a arătat, din nefericire tardiv, prezenţa metastazelor vertebrale toraco-lombare.

Intervenţia chirurgicală s-a efectuat sub anestezie generală cu intubaţie oro-traheală, într-un caz după chemoembolizare, şi a constat în rezecţii limitate de tipul hepatectomiei atipice (2 bolnavi). În 3 cazuri, s-a început cu laparoscopia diagnostică pentru stadializarea cazului. Într-un caz s-a tentat segmentectomia laparoscopică cu Ligasure, dar a fost necesară conversia pentru a controla hemostaza. Într-un caz s-a asociat colecistectomia, în alte două aceasta era efectuată anterior. La un bolnav s-a reintervenit de trei ori pentru leziuni succesive, iar la un altul, de două ori. În total, am realizat 9 rezecţii hepatice non-anatomice (la 6 bolnavi). Au fost şi 4 reintervenţii între cele 9 rezecţii efectuate. În timpul rezecţiei hepatice nu am recurs la manevra Pringle. Hepatectomia s-a realizat cu bisturiul cu ultrasunete şi cu Ligasure, iar hemostaza s-a definitivat cu Argon. Marginea de securitate oncologică a fost, în medie, de 1 cm. Durata intervenţiei a variat între 60 şi 120 minute, cu o medie de 90. Transfuzia a fost necesară la 2 bolnavi, pierderile de sânge nedepăşind 250 ml.

Evoluţia postoperatorie a fost simplă la 3 bolnavi ; în 3 cazuri s-au înregistrat fenomene de decompensare hepatică, cu ascită în cantitate medie (1 caz) sau mare (1 bolnav care a decedat a 10-a zi postoperator prin insuficienţă respiratorie acută secundară unei bronhopneumonii şi insuficienţă hepatică). În funcţie de evoluţie, spitalizarea postoperatorie a variat între 7 şi 20 zile.

Stadializarea postoperatorie, exceptând bolnavul cu metastaze vertebrale diagnosticat cu ocazia unei paraplegii survenite postoperator, s-a încadrat între T_1-T_3, N_0-N_1, M_0, G_1-G_2. Examenul histopatologic postoperator a arătat carcinom hepatocelular de tip trabecular în 3 cazuri şi tubular în 3 cazuri, pe ciroză în evoluţie (fig. 3, 4).

Toţi bolnavii au fost controlaţi postoperator la 1 lună, 6 luni, 12 luni. Un bolnav a prezentat o decompensare hepatică la o lună postoperator, rezolvată medical. Numai la 2 bolnavi, la care funcţia hepatică a permis, s-a practicat chimioterapie adjuvantă pe cale generală. La 2 bolnavi s-a reintervenit pentru recidivă, cu rezultate postoperatorii bune. Prezentăm în continuare aceste cazuri.

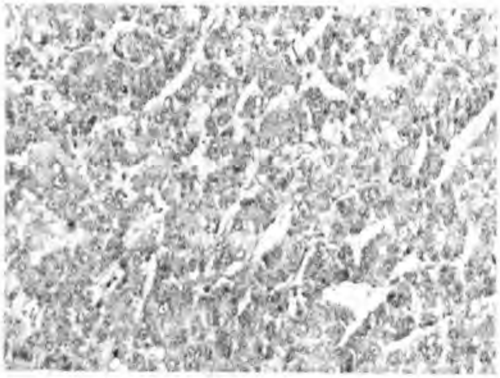


Fig. 3. Aspect histopatologic. Carcinom hepatocelular trabecular, coloraţie HE, ob. 10

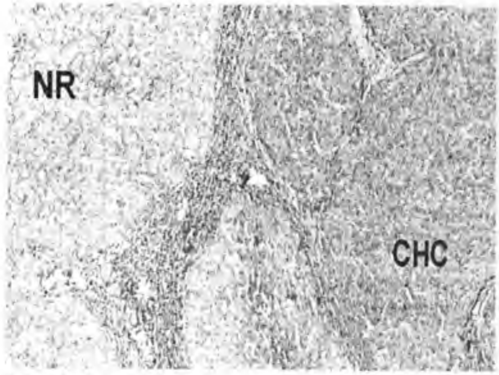


Fig. 4. Aspect histopatologic. Carcinom hepatocelular trabecular, coloraţie HE : NR – noduli de regenerare, CHC – carcinom hepatocelular trabecular

Observaţia 1

Bolnavul T.A., de 72 ani, cu tbc pulmonară în antecedente, în prezent cu fibrilaţie atrială şi insuficienţă cardiacă, a fost diagnosticat cu ciroză hepatică în 1992, cu ocazia colecistectomiei. În 1994 se descoperă CHC pe ciroză, în lobul stâng şi se efectuează chemoembolizare. În 1995 se practică lobectomie stângă, cu evoluţie postoperatorie bună. Controlat în 1997 (second-look), cu ocazia curei eventraţiei postoperatorii, nu prezintă semne de recidivă. În septembrie 2000, revine cu dureri în hipocondrul drept, astenie fizică, inapetenţă, scădere ponderală. Ecografia decelează ficat cu structură neomogenă, nodulară, care conţine o formaţiune de 63/55 mm, reflectogenă, cu halou în jur, localizată în segmentul 8 şi alta de 39 mm, situată în patul vezicular. Se practică hepatectomie atipică care cuprinde parţial segmentele VIII, IVb şi V şi alcoolizarea unui nodul suspect din segmentul 6. Evoluţia postoperatorie a fost bună. Revine la control la 1 lună, 2, 3, 4 şi 6 luni postoperator ; la fiecare vizită de evaluare a efectuat câte o cură de chimioterapie. A fost pierdut din evidenţă în 2003.

Observaţia 2

Bolnavul S.F., de 56 ani, cu etilism cronic, diabet zaharat, chist hidatic pulmonar operat, pancreatită cronică, icter mecanic litiazic pe ciroză (colecistectomie şi coledoco-duodenoanastomoză), este internat în urgenţă în noiembrie 2004 cu hemoperitoneu. Intraoperator se descoperă CHC segment 2, dezvoltat pe ciroză, rupt în peritoneu, cu hemoragie intraperitoneală pentru care se practică rezecţie hepatică atipică pentru hemostază. Evoluţia postoperatorie a fost favorabilă. Revine în clinică după 7 luni, cu astenie, dureri în hipocondrul drept, greţuri, scădere ponderală. Ecografia evidenţiază un ficat mic, cu structură nodulară, reflectivitate crescută, lob caudat de 39 mm ; în segmentul 3 se observă un nodul hipoecogen neomogen, de 42/37 mm, cu dezvoltare subhepatică, microadenopatie lombo-aortică, aerobilie. Tomodensitometria arată un lob hepatic stâng boselat, cu structură neomogenă, care conţine un nodul hipodens şi hiperfixant de 6/4 cm, situat în segmentul 3, cu adenopatie sub 1 cm lateroaortic şi interaortico-cav. Se practică hepatectomie (segmentul 3), cu ablaţia a 2 metastaze parietale şi limfadenectomie (fig. 5). Examenul histopatologic reconfirmă CHC pe ciroză. Evoluţia postoperatorie a fost favorabilă. Revine la control după 2 luni, când se constată creştere ponderală şi absenţa semnelor de recidivă.

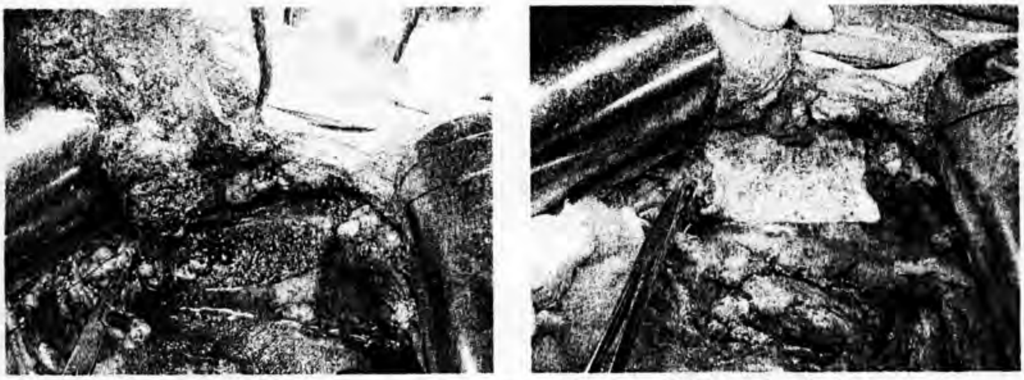


Fig. 5. Aspect intraoperator. a) segmentectomie III pentru CHC pe ciroză ; b) tranşa de hepatectomie acoperită de Tachocomb

În prezent, un bolnav este decedat la 9 ani după prima intervenţie, iar 4 sunt în viaţă la 8, 12, 24, 36 luni de la prima intervenţie. Supravieţuirea medie este de 21 luni.

DISCUŢII

CHC dezvoltat pe ciroză se prezintă sub trei forme anatomo-patologice : forma nodulară unică sau multiplă care, uneori, poate prezenta o capsulă fibroasă peritumorală ; forma masivă sau infiltrativă, neîncapsulată ; forma difuză, formată din noduli multipli răspândiţi în ficatul cirotic.

În forma nodulară celulele tumorale pot depăşi capsula sau se propagă pe cale vasculară realizând noduli sateliţi. Un mod de extensie caracteristic CHC este invadarea portală prin emboli endovenoşi care pot realiza un burjon tumoral ce determină hipertensiune portală şi şunturi arterio-portale. Remanierile vasculare explică hemoragiile peritoneale spontane prin ruptură tumorală, aşa cum am întâlnit şi noi într-un caz.

În general, metastazele apar tardiv şi se formează pe cale venoasă, cu diseminări pulmonare, osoase şi suprarenaliene şi pe cale limfatică. Apar mai frecvent în tumorile mari şi în absenţa diferenţierii celulare.

În funcţie de evoluţia tumorii, se descriu trei tipuri : CHC cu creştere rapidă (tumorile cresc de la 1 la 3 cm în 4,6 luni), CHC cu creştere medie şi CHC cu creştere lentă (tumorile cresc de la 1 la 10 cm în 9,8 luni până la 10,9 ani) (2). Şi în statistica noastră am înregistrat un caz cu evoluţie de 10 ani.

Diagnosticul CHC dezvoltat pe ciroză s-a îmbunătăţit odată cu progresele înregistrate în domeniul imagisticii medicale.

Bilanţul preterapeutic trebuie să precizeze diagnosticul de carcinom hepatocelular şi să aprecieze stadiul tumoral (extensie hepatică şi/sau extrahepatică), precum şi să ofere date asupra etiologiei cirozei, gradului insuficienţei hepatice şi a hipertensiunii portale.

Ecografia detectează noduli de doar 1-2 cm care sunt, uneori, greu de diferenţiat de un macronodul de regenerare sau de un focar steatozic. Examenul CT spiral şi imagistica prin rezonanţă magnetică (IRM) au sensibilitate şi specificitate mai crescute decât ecografia.

Conferinţa de consens de la Barcelona din 2000 a stabilit că, în absenţa dovezilor histologice, diagnosticul de CHC dezvoltat pe ciroză se stabileşte pe baza rezultatelor concordante a două explorări imagistice care identifică o leziune mai mare de 2 cm, hipervascularizată în timpul arterial sau pe baza unui singur examen imagistic concludent, asociat cu un nivel al alfa-fetoproteinei peste 400 ng/ml. Pledează în favoarea CHC prezenţa unor factori de risc : sexul masculin, vârsta peste 50 ani, seroconversia virală C (3).

În cazul leziunilor sub 2 cm, cu valori normale ale alfa-fetoproteinei, se propune o supraveghere ecografică trimestrială. Arteriografia celio-mezenterică cu Lipiodol, urmată de un examen CT la 3 - 4 săptămâni, oferă date utile (aceste leziuni fixează substanţa de contrast, vizibilă la CT de control). Pentru bilanţul de extensie extrahepatică este necesar un examen CT toraco-abdominal.

Pentru evaluarea cirozei se foloseşte clasificarea Child-Pugh, endoscopie digestivă superioară pentru descoperirea varicelor esofagiene.

În funcţie de mărimea tumorii şi procentul de parenchim hepatic afectat, prezenţa sau nu a ascitei, valorile albuminemiei şi bilirubinemiei, Okuda stabileşte trei stadii (tab. I) (1).

La sfârşitul evaluării, un bolnav cu CHC pe ciroză poate fi încadrat în una din următoarele trei forme:

- formă limitată - nodul malign sub 5 cm sau unul până la trei noduli cu diametru de 1-3 cm în clasa Child A;

- forma intermediară - cu mai mult de trei noduli cu diametru de 3-5 cm sau un singur nodul cu diametru peste 5 cm;

- forma avansată - noduli multipli, nodul unic voluminos, metastaze extrahepatice, stadiul Okuda III şi ciroză Child C.

În stabilirea strategiei terapeutice trebuie să se ţină cont de cele două boli care influenţează supravieţuirea: ciroza hepatică şi carcinomul hepatocelular.

Rezecţia hepatică, care vizează îndepărtarea în totalitate a ţesutului tumoral, sub control ecografic intraoperator şi prezervarea unui parenchim hepatic suficient, care să evite insuficienţa hepatică postoperatorie, reprezintă cea mai bună indicaţie pentru nodulul tumoral unic cu diametru până la 5 cm sau 1-3 noduli cu diametru de până la 3 cm (forma limitată), la bolnavi cu ciroză Child A, fără hipertensiune portală. Cu aceste indicaţii restrictive, rezecabilitatea CHC pe ciroză variază între 9 şi 20% în ţările occidentale şi 30-60% în ţările asiatice (3,4). Se va practica o rezecţie economică, cu margine de securitate de 1 cm în jurul tumorii, se vor evita clampajele prelungite limitând ischemia şi se va minimaliza traumatismul operator (5). Pornind de la acest fapt, s-a introdus rezecţia hepatică laparoscopică, pe cazuri selecţionate, care evită complicaţiile parietale, unele cu potenţial grav (infecţia, evisceraţia, fistula ascitică). Primele experienţe privind acest abord sunt încurajatoare, demonstrând fiabilitatea metodei, dar cazurile trebuie foarte bine selectate (6,7,8).

Chirurgia de rezecţie hepatică în CHC pe ciroză se poate însoţi de o serie de complicaţii intraoperatorii (hemoragia) şi, mai ales, postoperatorii (insuficienţa hepatică, ascita, infecţia). Decompensarea hepatopatiei, cu apariţia ascitei în evoluţia postoperatorie este frecventă. Am întâlnit-o şi

TABELUL I

Stadializarea Okuda în carcinomul hepatocelular pe ciroză

Stadiu Okuda	Mărimea tumorii (% parenchim hepatic afectat)		Ascită		Albuminemie		Bilirubinemie	
	≥ 50% (+)	< 50% (-)	Da (+)	Nu (-)	≤ 3 g/dl (+)	> 3 g/dl (-)	≥ 3 mg/l (+)	< 3 mg/l (-)
I	(-)		(-)		(-)		(-)	
II	1 criteriu sau 2 criterii pozitive							
III	3 sau 4 criterii pozitive							

noi în două din cazurile din statistica prezentată.

Mortalitatea postoperatorie variază între 3 şi 20%, cu o medie de 8%.

Recidivele sau apariţia unor noi focare de CHC pe ciroză se semnalează în primii doi ani. Recidivele pot fi accesibile unor noi rezecţii, dar, de obicei, se pretează la metode de necroză locală (alcoolizare, termonecroză).

Supravieţuirea globală la 5 ani, dependentă în primul rând de indicaţiile de rezecţie, variază între 30% în seriile asiatice şi 50% în seriile occidentale (9). În cazuistica noastră menţionăm o supravieţuire la 9 ani şi una la 3 ani, alţi doi bolnavi fiind în viaţă la 1 an, respectiv 2 ani postoperator.

Datorită riscului recidivelor intrahepatice, tratamentul ideal în CHC pe ciroză îl reprezintă transplantul hepatic.

Indicaţiile transplantului se referă la formele limitate sau chiar la formele intermediare. Pe lângă contraindicaţiile specifice (vârsta peste 65 ani, terenul, tipul de ciroză, replicare virală necontrolată) care limitează folosirea acestei metode, transplantul ridică trei probleme: 1) scăderea apărării antitumorale post-transplant, care poate stimula microfocare carcinomatoase extrahepatice necunoscute şi penuria de organe care face ca perioada de aşteptare să fie lungă, astfel că 50% dintre bolnavi să fie excluşi după un an de pe această listă; 2) grefa de la donatori vii permite reducerea riscului evolutiv în aşteptarea grefei; 3) incidenţa crescută a apariţiei tumorii hepatice pe grefon sub 2 ani de la transplant.

Respectând indicaţiile stricte, supravieţuirea la 5 ani este de 80%, cu o rată a recidivelor de 15%. În formele intermediare şi avansate, controlate prin chemoembolizare, chimioterapie adjuvantă şi transplant, supravieţuirea la 5 ani scade la 45% (10). Deşi, teoretic, cel mai bun tratament al CHC pe ciroză în stadiu precoce este transplantul, foarte puţini bolnavi beneficiază de această achiziţie terapeutică datorită numărului redus de donatori. În aceste condiţii, o rezecţie primară nu exclude un transplant în caz de recidivă (11, 12).

Dacă transplantul hepatic este contraindicat, se recomandă rezecţia hepatică când funcţia hepatocelulară o permite (ciroză Child A), dacă este vorba de o formă limitată sau unele forme intermediare cu un grad acceptabil de hipertensiune portală.

Dacă rezecţia este contraindicată, se va recurge la procedee de distrucţie focalizată

Cele mai bune indicaţii ale alcoolizării sunt tumorile nodulare bine delimitate, (una până la trei), uşor de reperat ecografic, până la 5 cm diametru (13).

Contraindicaţiile relative se referă la localizările subcapsulare sau hilare, iar cele absolute la prezenţa ascitei, invaziei portale, metastazelor hepatice, dilatării căilor biliare intrahepatice, ciroză Child C, indice de protrombină sub 40% şi trombocite sub 40.000/mmc.

Alcoolizarea se poate realiza sub anestezie locală, eco-ghidat, chiar în ambulator sau cu anestezie generală, când volumul de alcool injectat este important. Volumul de alcool injectat se stabileşte după formula: $V = 4/3\ \pi\ (D/2 + 0{,}5)$, unde D - diametrul tumorii în centimetri. Volumul mediu este de 2-12 ml/şedinţă, iar numărul de şedinţe pe leziune este egal cu diametru în centimetri al tumorii x 2. Şedinţele se repetă de două ori pe săptămână, apoi o dată pe lună până la necroza totală a tumorii. Complicaţiile severe sunt rare (1-3%): hemoragie, abces hepatic, angiocolită, pleurezie dreaptă, infarct hepatic, însămânţare tumorală pe traiectul de puncţie (13).

Monitorizarea bolnavilor se realizează prin ecografie Doppler color la o lună după procedură, apoi trimestrial şi prin CT spiral sau IRM la o lună, apoi semestrial. Necroza completă se realizează în proporţie de 80% dacă tumora este sub 3 cm şi de 60% dacă tumora este între 3-5 cm.

Supraviețuirea la 3 ani pentru tumori unice mai mici de 3 cm poate atinge 79% din bolnavii cu ciroză Child A şi 63% la cei cu Child B. La pacienții Child A cu leziuni multiple sub 3 cm, supraviețuirea la 5 ani este de 36% după alcoolizare. În loc de alcool se poate folosi chiar şi acidul acetic 50%, care ar avea o difuziune mai bună, dar în literatură sunt puține studii publicate (14).

În cadrul procedeelor de distrucție locală, cea mai folosită este radiofrecvența, care se poate aplica percutan, sub anestezie locală, în timpul unei laparoscopii sau prin laparotomie. Avantajele abordului chirurgical constau în faptul că acesta poate detecta în 12% din cazuri leziuni extrahepatice necunoscute şi în până la 33% din cazuri alte leziuni hepatice nedecelate preoperator. Pentru leziuni mai mici de 3 cm, este suficientă o singură şedință de termonecroză. Pentru tumori de până la 5 cm sunt necesare mai multe proceduri în aceeaşi şedință sau chiar două şedințe (15, 16,17). Contraindicațiile metodei se referă la tulburările de coagulare (indice de protrombină sub 50%, trombocite sub 50.000/mmc), ascită, ciroză Child C, metastaze extrahepatice, invazie sau tromboză portală, dilatarea căilor biliare intrahepatice, tumori situate subcapsular, în vecinătatea colecistului sau a elementelor hilare. În postprocedură pot apare complicații minime (9,5%) (dureri, greţuri, febră) sau severe (rare, 2%). Complicațiile severe sunt: infecțioase (colecistită acută, angiocolită, abces hepatic), hemoragice (hemoperitoneu, hemobilie, hemotorax), însămânțarea traiectului de puncție. Față de alcoolizare, radiofrecvența realizează o necroză mai completă, evaluată la 90% dacă tumora este sub 3 cm şi la 71% dacă tumora este între 3 şi 5 cm (18,19). Monitorizarea necrozei se face prin IRM la o lună, apoi CT sau IRM trimestrial. Necroza este considerată totală dacă la examenul densitometric se evidențiază o zonă hipodensă, care nu se modifică după administrarea contrastului. Supraviețuirea fără recidivă la 2 ani este de 96%. În caz de recidivă, procedura poate fi repetată.

Alte metode de distrucție focalizată sunt crioterapia şi termonecroza prin hipertermie (laser YAG, microunde, vapori de apă sub presiune), dar rezultatele pe termen lung nu sunt încă cristalizate în literatură. Experiența noastră preliminară ar favoriza hipertermia prin vapori de apă sub presiune, care este mai puțin agresivă şi, teoretic, mai bine suportată de bolnavul cirotic.

Chemoembolizarea, realizată sub anestezie locală, prin abord percutan femural, constă în cateterizarea arterei hepatice şi introducerea hiperselectivă a unui citostatic (adriamicină, cisplatină) vehiculat prin lipiodol sau particule ocluzive (Spongel, TachoComb). Metoda este indicată la pacienții Okuda I sau Okuda II, cu ciroză compensată Child A sau Child B şi pentru recidivele tumorale inoperabile după rezecție. Contraindicațiile metodei se referă la bolnavi cu ciroză Child C, cu ascită, icter, tromboză portală, fistulă arterio-portală, şunt porto-cav spontan sau chirurgical, trombopenie sub 50.000/mmc, metastaze extrahepatice, ateromatoză. Mortalitatea după chemoembolizare poate ajunge până la 23%, iar mortalitatea până la 4%. Complicațiile posibile sunt colecistita acută, insuficiența hepatică, insuficiența renală, mai rar abcesul hepatic. Majoritatea studiilor din literatură arată că supraviețuirea la 3 ani se ameliorează după chemoembolizare. Şi pe cazurile noastre, bolnavul cu cea mai lungă supraviețuire, de 10 ani, a avut înainte de rezecție o chemoembolizare.

Ca un tratament adjuvant, se poate folosi Lipiocis (Lipiodol marcat cu I^{131}), care se injectează în artera hepatică. Bolnavii trebuie izolați pentru o săptămână în camere de plumb. Studiile din literatură arată îmbunătățirea supraviețuirii la 3 ani, cu scăderea recidivelor.

TABELUL II
Scorul OMS

Indice	Caracteristici pacient
O	Capabil de activitate fizică, ca cea dinaintea îmbolnăvirii, fără restricţii
1	Activitate fizică diminuată, capabil de a practica o profesie
2	Mobil, capabil de autoîngrijire, inapt pentru muncă ; imobilizat la pat mai puţin de 50% din durata zilei
3	Capabil de autoîngrijire, stă în fotoliu sau pat mai mult de 50% din durata zilei
4	Incapabil de autoîngrijire, stă în pat sau în şezut toată durata zilei

Tratamentul cu Tamoxifen s-a dovedit ineficace.

Interferonul şi chimioterapia sistemică, cu 5-fluorouracil, doxorubicină sau cisplatinum sunt limitate prin toxicitatea lor datorită cirozei şi prin expresia genelor rezistente la antimitotice ale CHC. Chimioterapia nu dă decât în 10-15% cazuri răspunsuri parţiale. Prezenţa receptorilor specifici ai somatostatinei şi vitaminei D în ţesutul tumoral a determinat folosirea acestora în tratament, dar fără rezultate notabile demonstrabile până în prezent.

Tratamentul profilactic este esenţial în această afecţiune şi presupune prevenirea etilismului cronic, prevenirea şi eradicarea virusului hepatic C prin biterapie (interferon + ribavirină), vaccinare împotriva hepatitei B. Rolul preventiv al interferonului legat de acţiunea sa antivirală şi, posibil, antiproliferativă şi antiangiogenetică rămâne să fie demonstrat.

Pentru a decide atitudinea terapeutică, se vor lua în calcul trei elemente (tab II) :

- pacientul - scorul OMS, vârsta, antecedentele, terenul cardiovascular ;
- ciroza - etiologia, stadiul Child-Pugh, hipertensiunea portală ;
- forma tumorală - limitată, intermediară, avansată.

Dacă este vorba despre o formă depăşită, respectiv tumoră care afectează peste 50% din parenchimul hepatic, Okuda III, cu metastaze extrahepatice, tromboză tumorală portală, la un bolnav vârstnic, cu stare generală alterată (indice OMS 3-4), se recurge doar la tratament medical, simptomatic.

În situaţia tumorilor intrahepatice, la un bolnav cu stare generală bună (indice OMS ≤ 2), în formele localizate (tumoră unică sub 5 cm diametru sau 1-3 tumori până la 3 cm), în clasa Child A, se indică rezecţia hepatică sau transplantul (20,21). În clasa Child B sau C, bolnavul va fi evaluat în vederea transplantului hepatic ; dacă există contraindicaţie pentru transplant se apelează la rezecţie sau o formă de distrucţie locală sau chemoembolizare.

În formele tumorale intermediare (mai mult de 3 tumori, cu diametru peste 5 cm), dacă ciroza este Child C bolnavii trebuie incluşi în încercări terapeutice de transplant, după un tratament neoadjuvant sau medicamentos. În caz de ciroză Child A (cu restricţie şi ciroza Child B), se preconizează chemoembolizarea, iar în caz de răspuns se va face reevaluarea în vederea unui tratament cu viză curativă (transplant, rezecţie, distrucţie focalizată).

Pentru a îmbunătăţi prognosticul, sunt necesare o corectă şi susţinută profilaxie primară şi secundară, tehnici de depistare precoce. Există speranţe în terapia genică (22,23). Trebuie evaluate antiangiogenele propuse în profilaxia primară sau secundară ; de asemenea, trebuie confirmate prin studii clinice radioterapia intraarterială cu Lipiodol şi chimioterapia sistemică posttransplant ca profilaxie secundară, ca şi metodele minim invazive de distrucţie focalizată (24).

CONCLUZII

Carcinomul hepatocelular dezvoltat pe

ciroză are o incidenţă în creştere şi reprezintă o problemă de sănătate publică.

Programele de depistare activă permit diagnosticul tumorilor în stadii precoce (leziuni hipervascularizate în timpul arterial la ecografie Doppler sau arteriografie, cu creşterea alfa-fetoproteinelor).

Bilanţul preterapeutic trebuie să evalueze terenul (scorul OMS), stadiul tumoral (scala Okuda), gradul insuficienţei hepatocelulare şi al hipertensiunii portale (clasa Child-Pugh).

Transplantul hepatic reprezintă cea mai bună metodă terapeutică, ideală în formele limitate. Dacă transplantul hepatic nu se poate realiza, este indicată rezecţia hepatică, dacă funcţia hepatocelulară o permite. Dacă rezecţia este imposibilă, se apelează la o metodă de distrucţie focală.

În condiţiile noastre, cele mai bune rezultate la distanţă în CHC pe ciroză în stadii limitate le înregistrează rezecţia hepatică, chiar iterativă, asociată cu tratament neoadjuvant sau adjuvant (chemoembolizare) completat de metode de distrucţie focală.

Chemoembolizarea este indicată în formele intermediare ca tratament paleativ sau în conversia cazurilor în aşteptarea transplantului şi în caz de recidivă după rezecţie sau tratament local.

Bolnavii trebuie incluşi în studii clinice care să aprecieze valoarea ultimelor metode intrate în arsenalul terapeutic.

Majoritata autorilor preferă rezecţiile hepatice atipice, parcimonioase, uneori iterative, pentru conservarea a cât mai mult parenchim hepatic.

BIBLIOGRAFIE

1. Hourmand-Ollivier I, Chiche L. Traitement du carcinoma hepatocellulaire sur cirrhose. *J Chir* 2004; 141 (2): 71-81.
2. Llovet JM, Beaugrand M. Hepattocellular carcinoma: present status and future prospects. *J Hepatol* 2003; 38: S136-S149.
3. Velazquez RF, Rodriguez M, Navascues CA et al. Prospective analysis of risk factors for hepatocellular carcinoma in patients with liver cirrhosis. *Hepatol* 2003; 37: 520-527.
4. Gouillat C, Manganas D, Saguier C, Duque-Campos Berard P. Resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: longterm results of a prospective study. *J Am Coll Surg* 1999; 189: 282-290.
5. Regimbeau JM, Kianmanesh R, Fages O, Dondero F, Sauvanet A, Beghiti J. Extent of liver resection influences the outcome in patients with cirrhosis and small hepatocellular carcinoma. *Surg* 2002; 13: 311-317.
6. Laurent A, Cherqui D, Lesurtel M, Brunetti F, Tayar C, Fagniey PL. Laparoscopic liver resection for subcapsular hepatocellular carcinoma complicating chronic liver disease. *Arch Surg* 2003; 138: 763-769.
7. Belli G, Fantini C, D'Agostino A, Belli A, Russolilla N. Laparoscopic liver resections for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients. *HBP* 2004; 6 (4): 236-246.
8. Belli G, Fantini C, D'Agostino A, Belli A, Russolillo N, Cioffi L. Laparoscopic liver resection without a Pringle maneuver for HCC in cirrhotic patients. *Chir Ital* 2005; 57 (1): 15-25.
9. Ercolani G, Grazi GL, Ravaioli M. Liver resection for hepatocellular carcinoma on cirrhosis: univariate and multivariate analysis of risk factors for intrahepatic recurrence. *Ann Surg* 2003; 237: 536-543.
10. Iwatuski S, Dvorchik I, Marsh JW et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a proposal of a prognostic scoring system. *J Am Coll Surg* 2000; 191: 389-394.
11. Adam R, Azoulay D, Castaing D. Liver resection as a bridge for transplantation for hepatocellular carcinoma on cirrhosis: a reasonable strategy? *Ann Surg* 2003; 238: 508-518.

12. Figueras J, Jaurieta E, Valls C. Resection or transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients : outcomes based on indicated treatment strategy. *J Am Coll Surg* 2000 ; 190 : 580-587.
13. Livraghi T, Meloni F. Treatment of hepatocellular carcinoma by percutaneous interventional methods. *Hepatogastroenterol* 2002 ; 49 : 62-71.
14. Ohnishi K, Yoshioka H, Ito S, Fujiwara K. Prospective randomized controlled trial comparing percutaneous acetic acid injection and percutaneous ethanol injection for small hepatocellular carcinoma. *Hepatol* 1998 ; 27 (1) : 67-72.
15. Montorsi M, Santambrogio R, Bianchi P et al. Survival and Recurrences After Hepatic Resection or Radiofrequency for Hepatocellular Carcinoma in Cirrhotic Patients : A Multivariate Analysis. *J Gastroenterol Surg* 2005 ; 9 (1) : 62-67.
16. Camma C, DiMarco V, Orlando A. Treatment of hepatocellular carcinoma in compensated cirrhosis with radio-frequency thermal ablation (RFTA) : a prospective study. *J Hepatol* 2005 ; 42 (4) : 535-540.
17. Tempia-Caliera AA, Ksontini R, Moradpour D, Denys A, Halkic N. Hepatocellular carcinoma : a multidisciplinary approach. *Rev Med Suisse* 2005 ; 1 (24) : 1621-1624, 1627-1629.
18. Licata A, DiMarco V, Parisi P. Radio-frequency thermal albation of small hepatocellular carcinoma in pa-tients with cirrhosis Experience at a single tertiary referral centre. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2005 ; 51 (2) : 171-178.
19. Raut CP, Izzo F, Marra P et al. Significant long-term survival after radiofrequency ablation of unresectable hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Ann Surg Oncol* 2005 ; 12 (8) : 616-628.
20. Benckert C, Jonas S, Thelen A. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhosis : prognostic parameters. *Transplant Proc* 2005 ; 37 (4) : 1693-1694.
21. Nakahara H, Itamato T, Katayama K et al. Indication of hepatectomy for cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma classified as Child-Pugh class B. *World J Surg* 2005 ; 29 (6) : 734-738.
22. Luo SM, Tan WM, Deng WX, Zhuang SM, Luo JW. Expression of albumin, IGF-1, IGFBP-3 in tumor tissues and adjacent non-tumor tissues of hepatocellular carcinoma patients with cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2005 ; 11 (27) : 4272-4276.
23. Pujol FH, Devesa M. Genotypic variability of hepatitis viruses associated with chronic infection and the development of hepatocellular carcinoma. *J Clin Gastroenterol* 2005 ; 39 (7) : 611-618.
24. Popescu I, Ionescu M, Ciurea S. Tratamentul multimodal al carcinomului hepatocelular. Analiza unei experienţe clinice de 123 cazuri în 5 ani. *Chirurgia* 2005 ; 100 (4) : 321-331.

NOUTĂŢI

MIDAZOLAM INTRAMUSCULAR COMPARATIV CU DIAZEPAM INTRAVENOS PENTRU TRATAMENTUL CONVULSIILOR ACUTE

Benzodiazepinele sunt anticonvulsivante de primă linie pentru tratamentul convulsiilor acute. Diazepamul este una dintre benzodiazepinele utilizate cel mai frecvent atât i.v., cât şi intrarectal. Midazolamul este o benzodiazepină hidrosolubilă care poate fi administrată i.v., i.m. şi intrarectal.Obiectivul studiului a fost reprezentat de determinarea eficienţei Midazolamului i.m. comparativ cu a Diazepamului i.v. în controlul convulsiilor acute. Lotul studiat a cuprins 115 copii cu vârsta între 1 lună-12 ani cu convulsii acute. Au fost comparate rezultatele în ceea ce priveşte cuparea convulsiilor şi intervalul mediu până la încetarea convulsiilor. S-a remarcat eficienţa Midazolamului i.m. indiferent de tipul convulsiilor, cu un timp de reacţie mai scurt decât la utilizarea diazepamului. Prin urmare, autorii recomandă utilizarea Midazolamului i.m. de primă intenţie în controlul convulsiilor, la copiii cu abord venos dificil (Shah I, Deshmuth CT. Intramuscular midazolam vs intravenous diazepam for acute seizures. *Indian J Pediatrics* 2005 ; 72 (8) : 667-670).

Dana Anton

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2005 - vol. 109, nr. 4

STUDIU EXPERIMENTAL COMPARATIV PRIVIND ANASTOMOZELE COLO-COLICE STÂNGI EFECTUATE ÎN OCLUZIA COLICĂ; VALOAREA PROTEZĂRII ANASTOMOZEI CU LAMBOU PERITONEAL LIBER

D. Perju[1], E. Târcoveanu[2], Cr. Lupaşcu[2]
1 Spitalul Judeţean de Urgenţe Bacău
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
2 Clinica I Chirurgie

COMPARATIVE EXPERIMENTAL STUDY REGARDING LEFT COLO-COLIC ANASTOMOSES IN INTESTINAL OBSTRUCTION; THE VALUE OF ANASTOMOSES PROTECTION WITH FREE PERITONEAL GRAFT (Abstract) : The paper describes the concept of peritoneal graft used to reinforce the colo-colic anastomoses made in emergency conditions of left colic obstruction, experimentally induced by surgical ligature, on Wistar rats. The comparative study was done on 24 rats, splitted in 3 groups: group A with colic anastomoses protected with peritoneal graft, group B with one-layer colic anastomoses and group C with two-layer colic anastomoses. After 8 days, 7 rats survived in group A, 2 rats in group B and 3 rats in group C. All surviving rats in groups B and C presented anastomotic leak with local peritonitis, while in group A the anastomosis were healed. For group A, bursting strength of the anastomosis was measured and the mean value found was 63.64 cmH_2O. It was proved the importance of protecting the colic anastomosis with supplementary layers, which increase the mechanical resistance and also prevents minor spillage of the colic content during the first postoperative days. **Key words**: COLONIC OBSTRUCTION

Chirurgia colică în condiţii de urgenţă este grevată de *riscul crescut de eşec al anastomozelor*, datorită prezenţei conţinutului stercoral în lumenul colic în condiţiile neefectuării pregătirii mecanice a colonului şi datorită distensiei colice. Importanţa *pregătirii mecanice a colonului* este unanim acceptată, deşi există şi studii care afirmă posibilitatea efectuării chirurgiei colorectale în siguranţă, cu rezultate comparabile şi în absenţa pregătirii mecanice colice. Riscul de fistulă colică raportat în literatură înregistrează variaţii mari, de la 0 la 35%. (1)

Conduita clasică presupune în chirurgia colonului stâng aflat în ocluzie, *amânarea refacerii continuităţii digestive* pentru un al doilea timp operator şi efectuarea colostomiilor pe capătul proximal, în cadrul operaţiilor de tip Hartmann. (1,2) O alternativă acceptată o reprezintă *lavajul colic intraoperator* pe segmentul din amonte, după efectuarea colectomiei segmentare şi realizarea anastomozei pe un segment digestiv curat. (3) Altă alternativă presupune *îndepărtarea colonului din amonte în întregime*, în cadrul colectomiei subtotale, astfel încât componenta proximală a anastomozei devine ileonul terminal, care este protejat de distensia extremă prin valva ileocecală şi prezintă o vascularizaţie superioară celei colice. (4,5,6)

Experimentul chirurgical propus încearcă să găsească o modalitate mai sigură de efectuare a anastomozelor colo-colice la nivelul unui colon stâng destins, ocluzionat şi nepregătit, în condiţiile unui risc acceptabil de fistulă anastomotică. Tehnic, este recomandată efectuarea anastomozei colo-colice în manieră termino-terminală şi *protezarea ei cu un lambou peritoneal liber* recoltat din peritoneul parietal la una din marginile plăgii operatorii (7,8).

MATERIAL ŞI METODĂ

Efectele lamboului peritoneal asupra cicatrizării anastomozelor colo-colice stângi, efectuate în ocluzie mecanică indusă prin ligatură chirurgicală la nivelul colonului stâng, au fost evaluate pe un lot de 24 de şobolani albi de laborator, împărţiţi aleator în 3 grupe de câte 8, în funcţie de tehnica operatorie folosită. *Grupul A* include anastomoza colo-colică protezată cu lambou peritoneal liber, *grupul B* a reunit anastomozele într-un singur plan şi *grupul C* pe cele în 2 planuri. Inducerea ocluziei a fost realizată chirurgical cu 72 ore înainte. Pentru grupul A s-a practicat anastomoza cu fire separate neresorbabile într-un plan, protezată apoi cu un lambou peritoneal parietal liber de 10/4 mm, fixat cu fire separate; în cazul grupului B s-a practicat *anastomoza cu fire separate neresorbabile într-un singur plan*, iar pentru grupul C, anastomoza cu fire separate neresorbabile în *2 planuri*.

Animalele care au supravieţuit până în ziua a opta postoperator au fost relaparotomizate, s-a efectuat examenul macroscopic al cavitaţii peritoneale, a fost apreciată starea anastomozei, după care s-a recoltat segmentul colic conţinând anastomoza, pentru determinarea rezistenţei mecanice la presiunea intraluminală.

O sondă Nelaton a fost introdusă în segmentul intestinal conţinând anastomoza, ligaturat la ambele capete şi introducerea unei soluţii diluate de albastru de metilen a fost făcută la un flux constant, cu ajutorul unui injectomat; aprecierea presiunii intraluminale a fost realizată cu ajutorul unui cateter subţire de perfuzor, în manieră similară celei de determinare a presiunii venoase, exprimată în centimetri coloană de H_2O.

REZULTATE

În *grupul A* au supravieţuit 7 animale de laborator până în ziua controlului, corespunzător unei rate de supravieţuire de 87,5%; la reoperaţie 5 anastomoze (62,5%) au fost integre, atât în planul peretelui colic cât şi în cel al lamboului peritoneal, rezistenţa mecanică la presiune intraluminală înregistrată în condiţii „ex vivo" fiind de 77, 84,67,99 şi 95 cm H_2O; o anastomoză (12,5%) a fost găsită dilatată, dehiscentă pe o treime de circumferinţă în planul peretelui colic, dar acoperită eficient de lamboul peritoneal, care a reuşit să păstreze etanşeitatea inclusiv în aria de dehiscenţă, iar o anastomoză (12,5%) prezintă un aspect aparent integru, dar cu un abces minim în imediata vecinătate; rezistenţa mecanică în aceasta situaţie a fost de 17 cm H_2O şi respectiv 46 cm H_2O. Un animal (12,5%) a murit în prima zi postoperator; rezistenţa mecanică determinată a fost de 32 cm H_2O. În *grupul B* doar 2 şobolani (25%) au supravieţuit până în ziua a opta, dar intraoperator s-a constatat dehiscenţa anastomotică şi peritonită plastică severă. Celelalte 6 animale au murit la 2,3 şi 5 zile prin peritonită difuză şi dehiscenţă de anastomoză. În *grupul C* rata de supravieţuire până în ziua a opta a fost mai mare, 3 animale (37,5%) fiind relaparotomizate şi intraoperator s-au constatat fenomene de peritonită plastică localizată şi fistulă anastomotică; 5 şobolani (62,5%) au decedat la 2 şi la 4 zile prin peritonită difuză şi dehiscenţă de anastomoză.

Aspectul macroscopic constatat intraoperator la relaparatomie în ziua a opta a

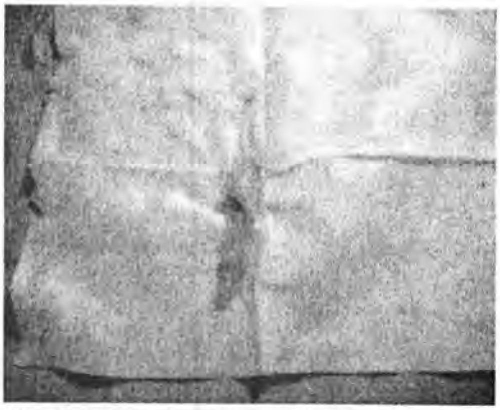


Fig. 1. Aspect al anastomozei colo-colice stângi protezată cu lambou, recoltată în ziua a 8-a postoperator

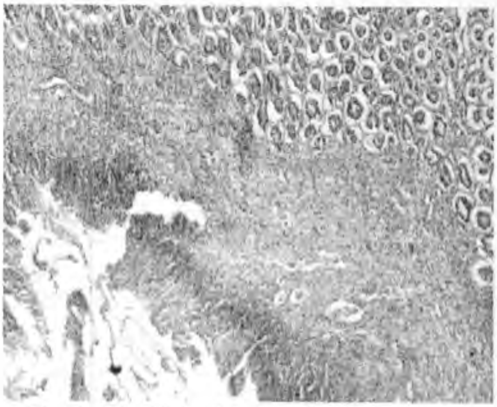


Fig. 2. Modificări histopatologice la nivelul anastomozei colo-colice protezată cu lambou peritoneal, la şobolani de laborator

relevat anastomozele protezate cu lambou peritoneal cicatrizate, cu lamboul integrat, viabil, cu vascularizaţie provenind atât din cele 2 componente anastomotice, cât şi din ansele şi epiplonul de vecinătate ; una din cele 5 anastomoze cu lambou, indemne la nivelul tuturor planurilor, a prezentat un uşor aspect hipertrofic şi stenozant, cu moderat potenţial ocluziv. A şasea anstomoză protezată a prezentat o dehiscenţă limitată la peretele colic pe jumătate din circumferinţă, dar perfect acoperită de lamboul peritoneal, ce a reuşit să menţină etanşeitatea anastomozei, îndeplinindu-şi rolul preconizat, iar a şaptea anastomoză, deşi prezenta un aspect macroscopic aparent integru, era însoţită de un mic abces perianastomotic. Un *sindrom aderenţial* intraperitoneal moderat a fost observat în cazul anastomozelor protezate cu lambou peritoneal liber.

Aspectul macroscopic constatat la relaparotomie, pentru animalele care au supravieţuit la 8 zile, din cadrul grupurilor experimentale B şi C, a fost de peritonită plastică localizată în jurul unei fistule, reprezentând o treime din anastomoză în două cazuri şi respectiv o jumătate din anastomoză într-un caz. La necropsia animalelor care au murit înainte de ziua a opta au fost constatate fenomene de peritonită difuză, cu cantitate moderată de puroi şi aderenţe intraperitoneale secundare unor dehiscenţe anastomotice precoce.

Modificările histopatologice la nivelul segmentelor anastomotice au relevat existenţa unor mici defecte de substanţă la nivelul mucoasei, prezenţa edemului şi a unui infiltrat inflamator redus, polimorf, la nivelul submucoasei, absenţa modificărilor morfologice majore la nivelul muscularei. A fost confirmată prezenţa lamboului peritoneal bine integrat, relativ îngroşat, cu infiltrat inflamator difuz polimorf şi celule cu citoplasmă clară, cu aspect de celule de remaniere histiocitară. Pe ansamblu s-a constatat o uşoară îngroşare a peretelui digestiv la nivelul anastomozei protezate cu lambou peritoneal, cu un surplus de grosime de 15-20%. Reacţia granulomatoasă de corp străin, cu celule gigante, este prezentă şi la nivelul peretelui colic şi la nivelul lamboului, între care nu se observă zonă de delimitare propriu-zisă ; în acest context au fost identificate şi capilare de neoformaţie, predominant pe partea externă a lamboului.

Rezistenţa mecanică la umplere (la presiunea intraluminală), măsurată în ziua a opta postoperator, a fost posibil de efectuat numai pentru 7 dintre anastomozele protezate, singurele găsite integre sau relativ integre la relaparotomie. Valorile înregistrate pentru 5 anastomoze a căror integritate a inclus toate planurile au fost de 77, 84, 67 ,99 şi respectiv 95 cmH_2O, cu o medie de 84,5. Celelalte două anastomoze, cu dehiscenţă parţială în planul peretelui colic, dar acoperită eficient de lamboul peritoneal şi respectiv cu microabces de vecinătate, au prezentat valori mult mai mici la determinarea rezistenţei mecanice la umplere, de 17 cmH_2O şi respectiv de 46 cmH_2O. Pentru întreg grupul A valoarea medie a rezistenţei la umplere este de 68,25 cmH_2O.

DISCUŢII

Deşi materialele de sutură moderne şi tehnicile de anastomoză sunt din ce în ce mai perfecţionate şi mai adaptate unei cicatrizări cât mai bune, fistula anastomotică, dehiscenţa anastomotică şi stenoza rămân cele mai de temut complicaţii ale chirurgiei intestinale. *Tehnica chirurgicală este un factor esenţial*, determinant în evoluţia anastomozelor digestive. Incidenţa crescută a complicaţiilor anastomotice pare să-şi găsească explicaţia în fazele precoce ale cicatrizării, corespunzătoare fazei inflamatorii (6).

Perturbarea cicatrizării ca substrat al fistulei anastomotice pare a fi determinată de un defect în metabolismul colagenului. Prima faza de cicatrizare a anastomozelor colice este caracterizată de o liză semnificativă a colagenului, în ziua a doua sau a treia postoperator, concentraţia de hidroxiprolină la nivelul anastomozei atingând valorile minime. După primele 2 zile fenomenele de liză devin mai puţin accentuate, punctul de minimă rezistenţă tisulară la nivel anastomotic fiind depăşit. Acest substrat fiziopatogenic al pierderii marcate a rezistenţei mecanice tisulare, limitat la nivelul anastomozei, este susţinut şi de constatarea debutului dehiscenţei anastomotice în primele trei zile, chiar dacă ele se menţin într-un stadiu subclinic, până în ziua a cincea sau a şasea postoperator. Un rol important îl joacă, mai ales în cazul anastomozelor efectuate în context ocluziv, încărcarea mecanică a tubului colic cu conţinut fecal şi nivelul de încărcare cu floră bacteriană, care influenţează riscul de apariţie a complicaţiilor anastomotice (6,9,10).

Rezultatele obţinute pe loturile experimentale descrise prezintă, cel puţin ca valori absolute, *diferenţe notabile în ceea ce priveşte mortalitatea*, cu valori de 12,5% pentru lotul A, respectiv 75% pentru lotul B şi 62,5% pentru lotul C, explicabile prin apariţia ca regulă a fistulei sau dehiscenţei anastomotice în cazul unui colon nepregătit. Interpretarea statistică a acestor re-

TABELUL I

Analiza statistică a corelării dintre mortalitate şi tipul anastomozei colocolice în studiul experimental pe animale de laborator

		ANASTOMOZE			Total
		anastomoză protezată	**anastomoză monoplan**	**anastomoză în dublu plan**	
DECES	absent	7	2	3	12
	prezent	1	6	5	12
Total		8	8	8	24

Symmetric Measures

		Value	Approx. Sig.
Nominal by Nominal	Phi	,540	,030
	Cramer's V	,540	,030
	Contingency Coefficient	,475	,030
N of Valid Cases		24	

TABELUL II

Analiza statistică a corelării dintre tipul anastomozei colocolice şi complicarea cu peritonită în studiul experimental pe animale de laborator

		ANASTOMOZE			**Total**
		anastomoza protezată	**anastomoza monoplan**	**anastomoza în dublu plan**	
PERIT	absent	8			8
	prezent		8	8	16
Total		8	8	8	24

Symmetric Measures

		Value	**Approx. Sig.**
Nominal by Nominal	Phi	1,000	,000
	Cramer's V	1,000	,000
	Contingency Coefficient	,707	,000
N of Valid Cases		24	

zultate este orientată către identificarea unei corelaţii între cele două variabile (tipul de anastomoză şi mortalitate), corelaţie care este confirmată ca prezentă, de tip moderat (coeficient de corelare > 0,5) şi cu o semnificaţie statistică medie (p=0,03).

În ceea ce priveşte *incidenţa fenomenelor peritonitice* în cele 3 loturi experimentale, al cărei substrat anatomopatologic poate fi considerat eşecul de cicatrizare la nivelul anastomozei şi apariţia fistulei sau dehiscenţei anastomotice, semnificaţia statistică este înaltă iar corelaţia între fenomene este puternică (coeficient de corelare =1 si p=0). Acest rezultat este întărit si de observaţia unui caz în care anastomoza colocolică recoltată în ziua 8 a prezentat un aspect macroscopic în care lamboul peritoneal a păstrat etanşeitatea anastomozei la nivelul unui defect în planul tuturor celorlalte tunici colice, întins pe o treime din circumferinţă.

În esenţă, principalele dezavantaje ale anastomozelor colice sunt reprezentate de deficitele temporare precoce în cicatrizare, în cursul perioadei de recuperare din primele trei zile postoperatorii şi de ineficienţa aderenţelor perianastomotice intraperitoneale în etanşeizarea anastomozei, probabil datorită unei vascularizaţii colice mai precare. Acest substrat fiziopatogenic poate fi influenţat, cel puţin parţial, prin protezarea sau manşonarea segmentului anastomotic cu o tunică suplimentară, de natură biologică, organică, sau anorganică, resorbabilă sau neresorbabilă (1,9,10).

Histologic, răspunsul inflamator şi fibroza sunt prezente în limite rezonabile în cazul anastomozelor care se vindecă fără orificiu fistulos, existând şi alte studii care afirmă o reacţie inflamatorie minimă în cazul lambourilor peritoneale, spre deosebire de cele în care protezarea se face cu folie sintetică de acid poliglicolic.

Studiul experimental efectuat constată o *diferenţă semnificativă din punct de vedere al evoluţiei fenomenelor de cicatrizare la nivelul anastomozei*, fără nici o fistulă în cazul anastomozelor protezate cu lambou peritoneal, comparativ cu evoluţia spre fistulă sau dehiscenţă anastomotică precoce cu peritonită secundară, înregistrată în cazul anastomozelor simple, neprotezate.

CONCLUZII

Nu au fost incluse în studiu protezările cu alte tipuri de materiale, dar a fost dovedită *eficienţa conceptului de întărire a anastomozei* cu un plan suplimentar şi în situaţii de ocluzie colică.

Efectul de protejare mecanică şi etanşeizare a anastomozei este vital pentru perioada *primelor 4-5 zile postoperatorii*, în care reţeaua de fibrină şi colagen, ce realizează sudarea capetelor anastomotice, nu a apărut încă.

Îngroşarea peretelui la nivelul anastomozei cu un plan suplimentar antrenează şi creşterea *rezistenţei mecanice a anastomozei*, în primul rând la tensiunea intraluminală.

Procedeul este eficient în prevenirea fistulei anastomotice la nivelul colonului stâng şi permite efectuarea *anastomozelor pe un colon nepregătit*, aflat în ocluzie, cu perete subţire şi lumen dilatat.

Vascularizaţia de neoformaţie a lamboului peritoneal este prezentă din ziua a doua postoperator şi îşi are originea atât în vasele colice ale celor 2 componente ale anastomozei, cât şi în epiploonul, ansele şi mezourile din vecinătate, de unde pătrund spre suprafaţa exterioară a lamboului.

Seroasa peritoneală parietală se reface rapid şi în general fără urmări.

Există un *potenţial aderenţial* crescut la nivelul anastomozei, prin prezenţa lamboului care atrage viscere de vecinătate în scopul formarii reţelei de neovascularizare, inclusiv prin intermediul suprafeţei exterioare.

Probabilitatea necrozării parţiale a lamboului liber există, dar ea apare doar în unele cazuri în care necrozarea capetelor colice ale anastomozei este foarte precoce şi întinsă şi antrenează dehiscenţa anastomotică; în majoritatea cazurilor lamboul peritoneal se menţine viabil, neovascularizarea sa fiind eficientă.

Experimentul efectuat deschide *perspectiva aplicării tehnicii în chirurgia umană* a ocluziilor colice stângi, în cazuri bine selectate, reprezentate de pacienţi cu vârste puţin înaintate, stare generală puţin alterată, distensie colică mai redusă, absenţa unor tare asociate severe, în scopul reducerii utilizării operaţiilor în mai mulţi timpi, de obicei de tipul operaţiei Hartmann, cu inconvenientele amintite.

BIBLIOGRAFIE

1. Tito WA, Sarr MG. Intestinal Obstruction. In: Zuidema GD editor. *Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract*. 4th ed. WB Saunders Comp, 1996. 375-410.
2. Way LVV, Doherty M. *Current Surgical Diagnosis and Treatment* (CD-ROM). McGraw-Hill/ Appleton-Lange, 2003, 340-372.
3. Biondo S, Jaurietta E. Intraoperative colonic lavage and primary anastomosis în peritonitis and obstruction. *Br J Surg* 1997; 84 (2): 222-225.
4. Gallot D, Baudot Ph. Les cancers du colon en occlusion. Principes de tactique et de technique operatoires. In: Dorfmann H editor. *Encyclopedie Medico-Chirurgicale*. Paris: Editions Techniques, 1996, 40575. 1-6.
5. Goyal A, Schein M. Current Practices in Left-Sided Colonic Emergencies: A Survey of US Gastrointestinal Surgeons. *Dig Surg* 2001; 18: 399-402.
6. Mitry E, Bouvier A. Benefit of operative mortality reduction on colorectal cancer survival. *Br J Surg* 2002; 89 (12): 1557-1562.
7. Hsu TC. One stage resection and anastomosis for acute obstruction of the left colon. *Dis Colon Rectum* 1998; 41 (1): 23-27.
8. Zmora O, Mahajna A. Colon and Rectal Surgery Without Mechanical Bowel Preparation: A Randomized Prospective Trial. *Ann Surg* 2002; 237 (3): 363-367.
9. Oh D, Manning M. Repair of Full-Thickness Defects in Alimentary Tract Wall with Patches of Expanded Polytetrafluoroethylene. *Ann Surg* 2002; 235: 708-712.
10. Rombeau JL. Rethinking the Human Colon: A Dynamic Metabolic Organ. *Contemp Surg* 2003; 59 (10): 450-452.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2005 - vol. 109, nr. 4

STUDIU COMPARATIV ELECTRONOMICROSCOPIC AL APONEVROZEI PALMARE NORMALE ŞI MODIFICATE ÎN MALADIA DUPUYTREN

A. Carantino[1], P. Matusz[2], I.P. Florescu[1], Ingrid Marinescu[1]
Spitalul Clinic de Urgenţă "Bagdasar-Arseni" Bucureşti
1 Secţia Chirurgie plastică
Universitatea de Medicină şi Farmacie "V. Babeş" Timişoara
Facultatea de Medicină
2 Catedra de Anatomie

COMPARATIVE ELECTRONMICROSCOPIC RESEARCH ON NORMAL PALMAR APONEUROSIS AND ADULTERATED PALMAR APONEUROSIS IN DUPUYTREN DISEASE (Abstract) : This article represents a comparative research between the normal palmar aponeurosis seen with the electron microscope and adulterated palmar aponeurosis in Dupuytren disease. For that reason, we harvested normal palmar aponeurosis from 5 patients hospitalised in emergency in our department with different posttraumatic hand lesions, and adulterated palmar aponeurosis from 15 patients with Dupuytren disease. The samples were prepeared to obtain sections visualised with the electron microscope. Comparative research of these sections lead to the conclusion that in the normal palmar aponeurosis the fibroblast is visualised in its resting functional form (fibrocyte), and in the adulterated palmar aponeurosis in Dupuytren disease the fibroblast is visualised in its active, secretory, form. In Dupuytren disease we found an incresed, anarchical, collagen production, clinically demonstrated by nodules and fibrous strips. This paper is just a preliminary stage of a research looking for alternative, noninvasive, terapeutical methods in Dupuytren disease (ex. : effects of electromagnetic field made by millimeter waves on the adulterated palmar aponeurosis cell structure). **Key words** : DUPUYTREN, PALMAR APONEUROSIS, ELECRONMICROSCOPY

Aponevroza palmară este o formaţiune structurală permanentă a mâinii, reprezentând baza de inserţie a muşchilor scurţi (intrinseci). Ea are o structură tendinoasă, în legătură directă cu inserţiile musculare, şi nu trebuie confundată nici structural, nici funcţional, cu fascia. Aponevroza palmară este pusă în legătură funcţională şi structurală cu tendonul palmarului lung (1,2). Kaplan introduce aponevroza palmară în complexul anatomo-funcţional al retinaculilor mâinii (3).

Prin studii microscopice s-a observat că aponevroza este formată din fibre longitudinale întreţesute cu fibre transversale şi verticale, fibrele longitudinale având o mişcare relativă în canalele prin care trec, de aproximativ 1-2 mm faţă de fibrele transversale (4) (fig. 1).

Maladia Dupuytren este o afecţiune de etiologie incertă, localizată la nivelul ţesutului conjunctiv al feţei palmare a mâinii şi degetelor şi care determină retracţia progresivă şi ireversibilă a aponevrozei palmare, a expansiunilor sale şi a ţesutului conjunctiv înconjurător (5). Etiologia bolii este vastă şi totuşi necunoscută, pentru că nu există o corelare clară între mecanismele etiopatogenice şi leziunile anatomice, micro- şi macroscopice (6).

Pentru prima dată proliferarea celulară în maladia Dupuytren a fost descoperită de Langhans (1887). Proliferarea fibroblaştilor este fenomenul morfologic principal în evoluţia bolii, până în momentul în care materialul colagenic şi glicozaminoglicanic se depune excesiv, determinând contractura aponevrotică (7). Proliferarea celulară din nodul stă la baza contracturii acestuia, fibrele conjunctive aglomerate în coardă devenind reacţia contracturii nodulului. Microscopic, apare invadarea ţesutului subcutanat şi a dermului, cu dispariţia adipocitelor şi a glandelor sudoripare, cu respectarea tendoanelor şi a pachetelor vasculonervoase (8).

Hueston (9) şi McGrouther (4) fac deosebire între coardă şi nodul ca două forme distincte, cu natură net diferită: nodulul este centrul energetic activ, cu cea mai mare energogeneză, din vasele lui pornind fibroblaşti contractili în micromediul vecin, coarda fiind o zonă receptoare pasivă pentru invadarea secundară cu miofibroblaşti şi depunerea de colagen tip III.

MATERIAL ŞI METODĂ

În anii 2004-2005, am recoltat aponevroză palmară normală de la 5 pacienţi internaţi de urgenţă în secţia noastră cu diverse leziuni posttraumatice la nivelul mâinii, şi aponevroză palmară modificată de la 15 pacienţi cu maladie Dupuytren. Probele au fost prelucrate în scopul obţinerii de ultrasecţiuni vizualizate la microscopul electronic. Lotul martor a fost reprezentat de 5 pacienţi, bărbaţi, cu vârste cuprinse între 52-75 de ani, fără maladie Dupuytren şi fără rude ce prezintă maladie Dupuytren, ce s-au prezentat cu patologie posttraumatică la camera de gardă - Chirurgie Plastică şi Reparatorie a Spitalului Clinic de Urgenţă „Bagdasar-Arseni". Patologia a inclus plăgi tăiate (sticlă, faianţă, cuţit) - 3, plăgi contuze după traumatisme prin strivire - 1, sindrom de canal carpian - 1. Piesele de aponevroză palmară normală au fost recoltate intraoperator, postexcizional. La 15 bolnavi de sex masculin cu vârste

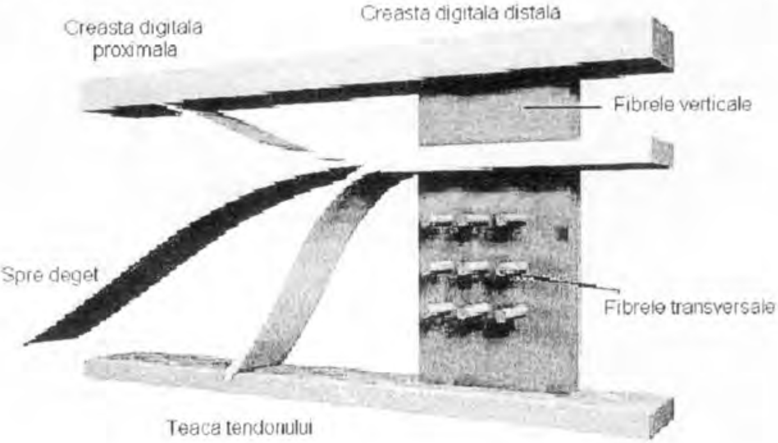


Fig. 1. Inserţia distală a fibrelor longitudinale pretendinoase. Fibrele cele mai superficiale se inseră pe derm. Fibrele mijlocii merg profund spre pediculul vasculo-nervos şi spre fascia digitală laterală. Cele mai profunde fibre trec spre cealaltă parte a articulaţiei metacarpofalangiene (după McGrouther)

cuprinse între 56-79 de ani, cu maladie Dupuytren în stadii evolutive 2-5, internaţi şi operaţi în secţia noastră, am recoltat intraoperator fragmente de aponevroză palmară modificată (nodul, coardă fibroasă).

Prepararea fragmentelor de aponevroză palmară pentru cercetările de microscopie electronică s-a făcut după protocolul standard.

Acest studiu intermediar, în cadrul cercetării pentru identificarea unor metode alternative de tratament al maladiei Dupuytren, s-a materializat în realizarea şi analizarea ultrasecţiunilor de aponevroză palmară indemnă (fig. 2, 3, 4) comparativ cu aponevroza palmară modificată.

Fragmentele recoltate intraoperator din aponevroza palmară la bolnavii cu maladie Dupuytren au fost de asemenea prelucrate şi vizualizate prin microscopie electronică (fig. 5, 6, 7, 8).

REZULTATE

Rezultatele evidenţiate prin studiile de microscopie electronică, dar şi prin studiile de anatomie şi observarea intraoperatorie a aponevrozei palmare, au fost următoarele :

• *pe ultrasecţiunile de aponevroză palmară indemnă* :

- fibroblastul apare alungit, cu capete efilate, nucleu dens, puţine organite, fără dilatări sau vacuolizări ale reticulului endoplasmic rugos, ceea ce demonstrează că el este în repaus funcţional (fibrocit) ; mai dezvoltat este compartimentul lizozomal (autofagozomi) ;
- celularitatea este redusă, predominând componenta fibrilară (fibre de colagen, reticulare, elastice) ;
- fibrele de colagen sunt în cantitate redusă, ordonat aşezate, paralele între ele ; ele apar ca un mănunchi de subunităţi fine (fibrile de colagen) ; în interiorul unei fi-

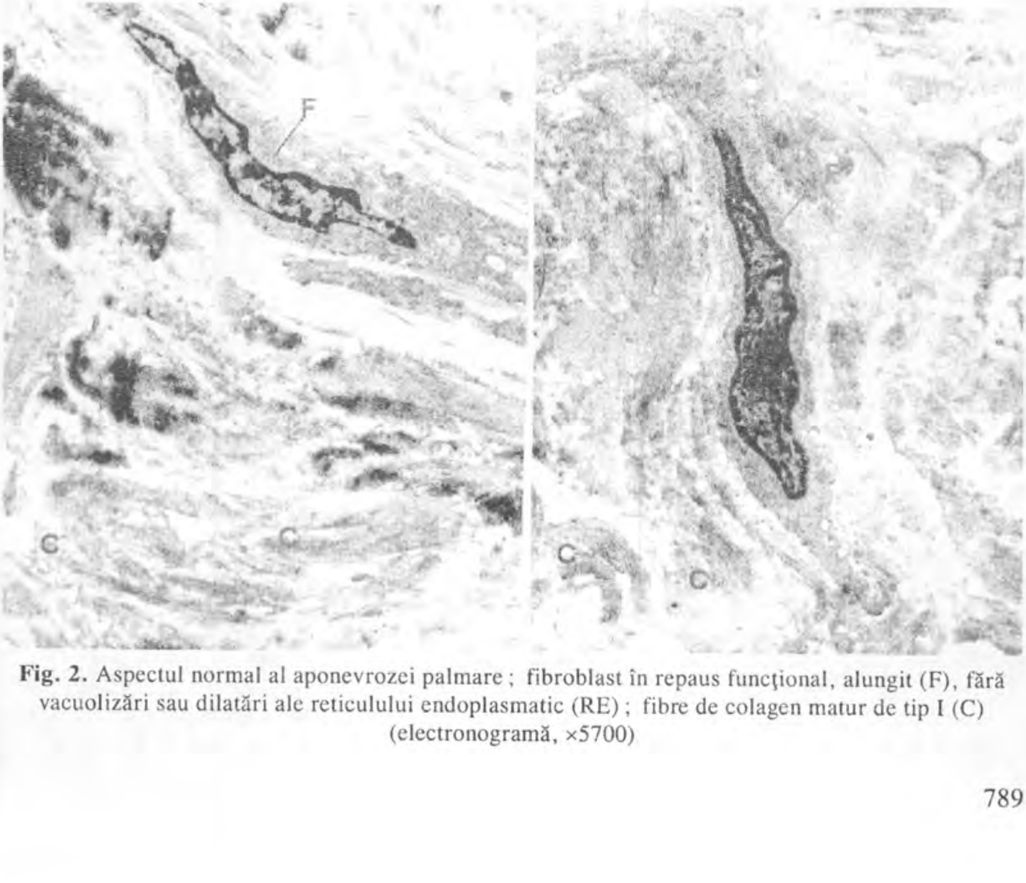


Fig. 2. Aspectul normal al aponevrozei palmare ; fibroblast în repaus funcţional, alungit (F), fără vacuolizări sau dilatări ale reticulului endoplasmatic (RE) ; fibre de colagen matur de tip I (C) (electronogramă, ×5700)

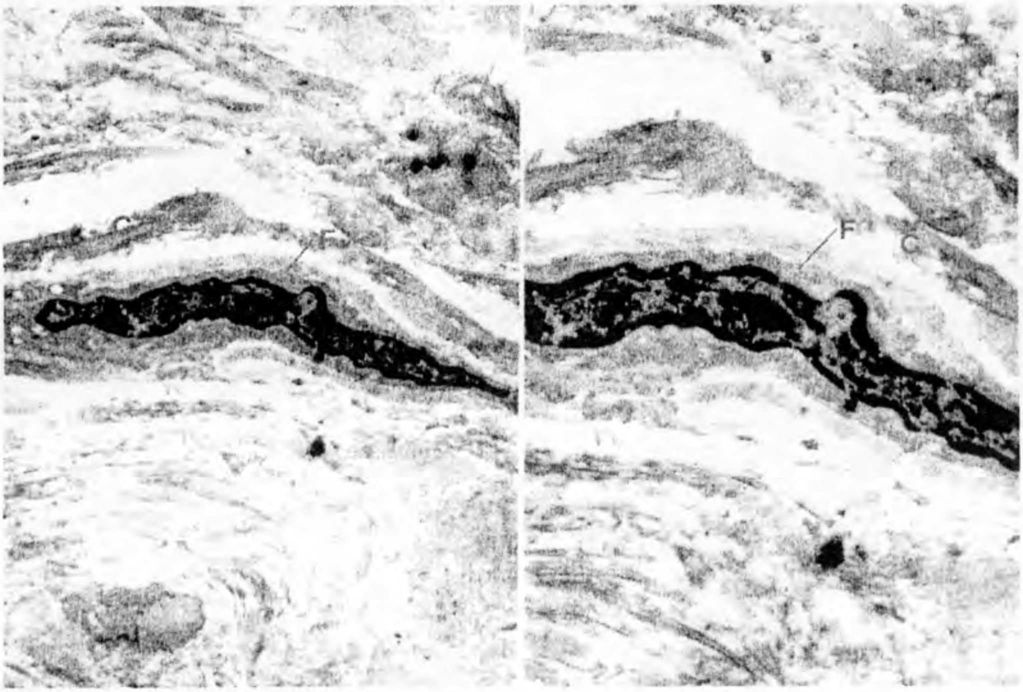


Fig. 3. Aspectul normal al aponevrozei palmare (electronogramă, a - ×4500 ; b - ×7100) ; F - fibroblast ; C - fibre de colagen matur, tip I

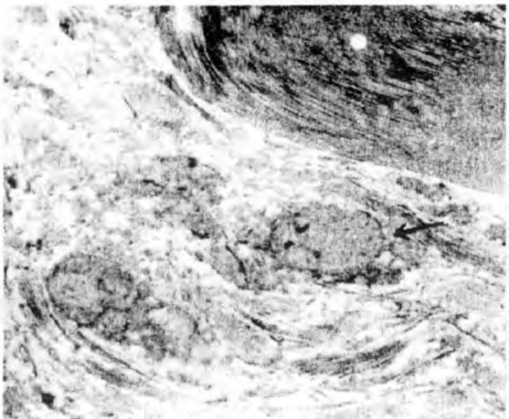


Fig. 4. Aspectul normal al aponevrozei palmare ; se evidenţiază fibra de colagen pe secţiune transversală, ce conţine la interior fibrile uniforme ca dimensiuni (electronogramă, ×5700)

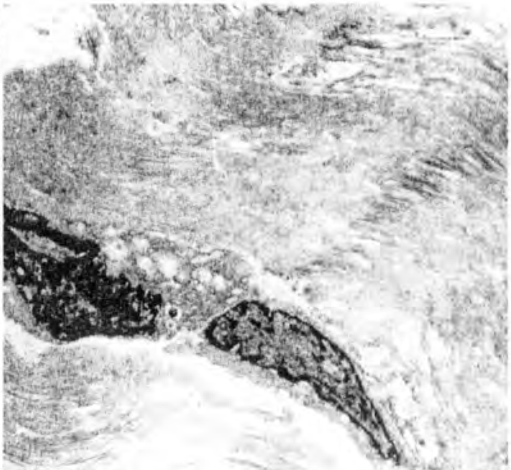


Fig. 5. Aspect la nivelul unui nodul Dupuytren ; se observă zone de aglomerări (condensări) masive de colagen imatur, tip III (electronogramă, ×4500)

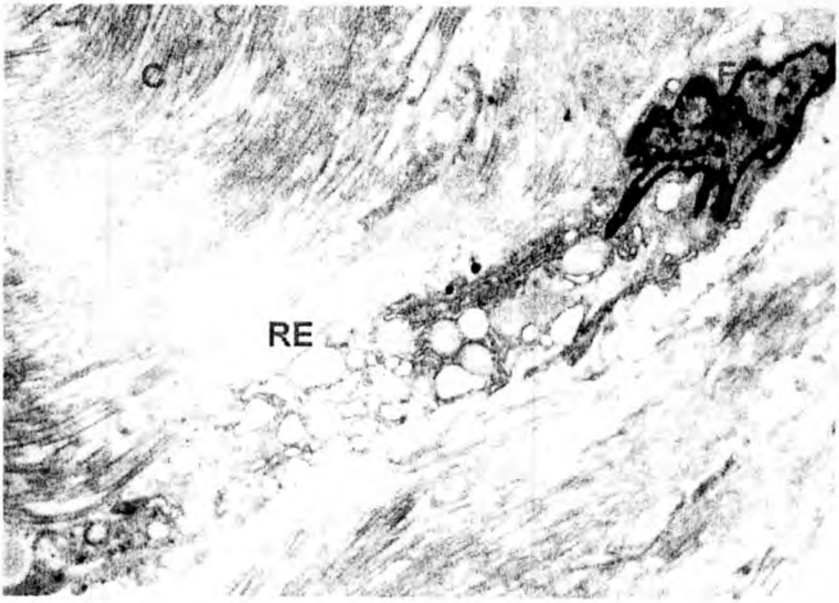


Fig. 6. Aspect la nivelul unui nodul Dupuytren; se observă fibroblast (F) în plină fază secretorie, cu reticul endoplasmatic (RE) cu cisterne dilatate şi sinteză de colagen (C) (electronogramă, ×7100)

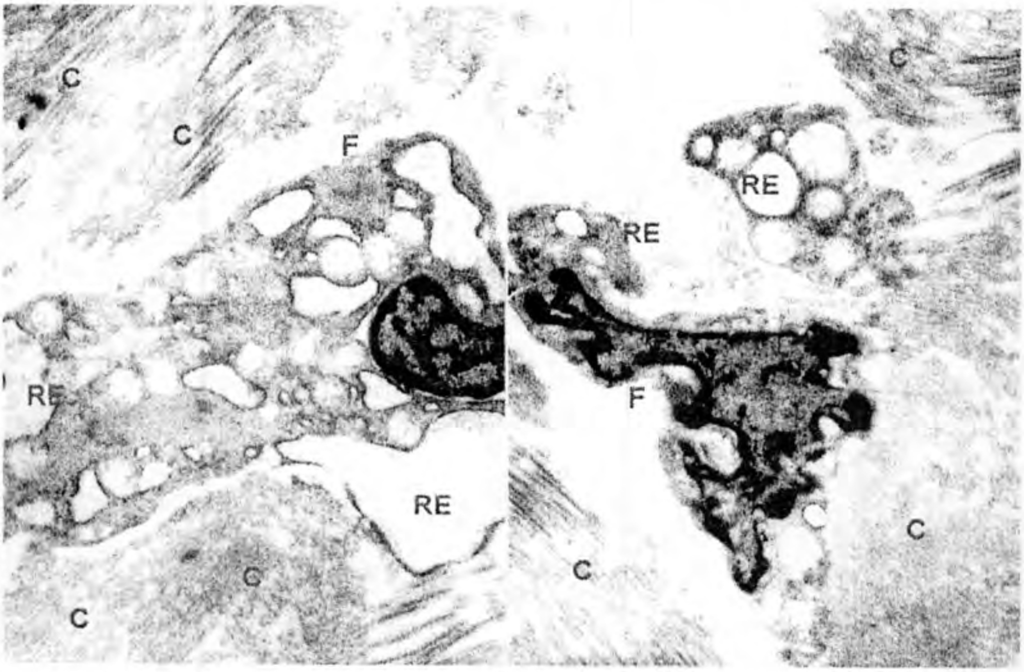


Fig. 7. Aspect la nivelul unui nodul Dupuytren; se observă fibroblaşti (F) în plină fază secretorie, cu reticul endoplasmatic (RE) cu cisterne dilatate şi sinteză de colagen (C) (electronogramă, ×9100)

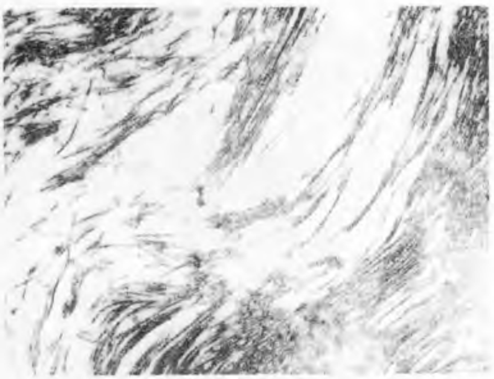


Fig. 8. Aspect la nivelul unei coarde fibroase pornind dintr-un nodul Dupuytren; se observă dezorganizarea totală a arhitectonicii fibrelor de colagen (rupte şi scurtate, cu numeroase lacune), cu sinteză de colagen imatur, tip III (electronogramă, ×7100)

bre, fibrilele au un diametru aproximativ uniform;

- aponevroza palmară indemnă fiind subţire, rezistentă, elastică, prezintă proprietăţile fiziologice şi biomecanice necesare îndeplinirii funcţiilor sale principale (retinaculare, de orientare-reglare a mişcării tendoanelor flexoare, şi de asigurare a echilibrului adaptativ al musculaturii intrinseci) şi secundare (absorbţia presiunii în palmă şi etanşeizarea prizei palmare);

• *în maladia Dupuytren*:

- examenul de microscopie electronică a demonstrat o intensă proliferare celulară, având la bază fibroblaşti activi, cu citoplasmă abundentă, cu aparat de sinteză dezvoltat, reprezentat de reticulul endoplasmatic rugos, cu cisterne dilatate, mărginite de poliribozomi, cu complex Golgi perinuclear, mitocondrii lungi si subţiri, lizozomi, centru celular, microtubuli şi microfilamente; nucleul fibroblastului este bogat în eucromatină şi situat central cu nucleoli vizibili;

- în maladia Dupuytren, la nivelul corzii fibroase, fibrele de colagen sunt în cantitate crescută, cu dezorganizarea totală a arhitectonicii (fibre rupte şi scurtate, cu numeroase lacune);

- maladia Dupuytren duce progresiv şi ireversibil către pierderea funcţiei de prehensiune a mâinii datorită retracţiei şi fixării în flexie a degetelor.

DISCUŢII

Fibroblastul este celula cea mai răspândită în ţesuturile conjunctive. Se dezvoltă în perioada embrionară din celula mezenchimală, iar după naştere din fibroblastele preexistente.

Fibroblastele au funcţia principală de a sintetiza şi secreta proteinele matricei extracelulare, cum sunt: macromoleculele de colagen, elastina, precum şi complexele glicoproteice de tipul glicozaminoglicanilor, proteoglicanilor şi glicoproteinelor structurale, care intră în alcătuirea substanţei fundamentale şi interferon tip I – care este activat de celulele killer, are acţiune virală şi antitumorală (11,12)

Una dintre teoriile etiopatogenice ale maladiei Dupuytren presupune că retracţia aponevrozei palmare se datorează modificărilor emisiilor piezoelectrice, în condiţiile modificării raporturilor normale între fibroblaşti şi matrice, şi între glucozaminoglicani şi colagen. Sinteza crescută de colagen embrionar tip III deviază activitatea electromagnetică a emisiilor piezoelectrice colagenice la solicitările mecanice, determinând scurtarea progresivă a fibrelor. Creşterea concentraţiei colagenului de tip III (colagen fibros, embrionar) indică remodelarea ţesutului conjunctiv şi apariţia ţesutului imatur (13,14).

Examenele de microscopie optică şi electronică au evidenţiat modificări ultrastructurale importante la nivelul aponevrozei palmare în maladia Dupuytren, comparativ cu mâna indemnă. Aceste modificări apar atât la nivelul fibrelor de colagen care prezintă o arhitectură dezorganizată, cât şi la nivel celular – unde predomină proliferarea celulară cu fibroblaşti activi (15). Alterările ultrastructurale au repercusiuni la nivel macroscopic şi clinic care duc la afectarea proprietăţilor fiziologice şi biomecanice ale mâinii.

Studiul efectuat de noi asupra modificărilor ce apar în aponevroza palmară în maladia Dupuytren reprezintă o etapă pilot pentru dezvoltarea unei metode alternative, neinvazive, de tratament în fazele incipiente ale bolii.

În viitor ne propunem să studiem acţiunea câmpului electromagnetic produs de către undele milimetrice asupra elementelor de ultrastructură ale aponevrozei palmare modificate în maladia Dupuytren, pornind de la datele preluate din literatura ştiinţifică despre aceste unde, şi corelându-le cu observaţiile noastre de microscopie optică şi electronică.

CONCLUZII

Literatura de specialitate este destul de săracă din punct de vedere al studiilor electronomicroscopice efectuate asupra aponevrozei palmare indemne sau alterate în maladia Dupuytren. De aceea, credem că acest studiu comparativ efectuat de noi, este binevenit pentru că putem evidenţia deosebirile clare existente la nivel ultrastructural în aponevroza palmară. Chiar dacă aceste observaţii nu pot influenţa categoric tratamentul actual al maladii Dupuytren care este prin excelenţă chirurgical, totuşi informaţiile obţinute pot constitui un punct de plecare pentru identificarea unor metode neinvazive, alternative, eficiente de tratament, cum ar fi iradierea în câmp electromagnetic de unde milimetrice.

BIBLIOGRAFIE

1. Caughell KA, McFarlane RM, McGrouther DA, Martin AH. Developmental anatomy of the palmar aponeurosis and its relationship to the palmaris longus tendon. *J Hand Surg* 1988 ; 13A (4) : 485-493.
2. Caughell KA, McFarlane RM. The development of the palmar fascia. In : McFarlane RM editor. *Dupuytren's Disease*. Edinburgh : Churchill Livingstone, 1990, 119-126.
3. Kaplan EB. *Functional and Surgical Anatomy of the Hand*. 2nd ed. Philadelphia : Lippincott, 1966.
4. McGrouther DA. Anatomy of the palm. In : McFarlane RM editor. *Dupuytren's Disease*. Edinburgh : Churchill Livingstone, 1990, 127-135.
5. Carantino A, Florescu IP, Matusz P. Maladia Dupuytren – experienţa secţiei de Chirurgie Plastică şi Reconstructivă din Spitalul Clinic de Urgenţă „Bagdasar-Arseni" Bucureşti. *Analele de Chirurgie Plastică şi Microchirurgie Reconstructivă* 2003 ; 53.
6. Florescu IP, Chiotan N, Carantino A, Apostolescu I, Giuglea C. *Maladia Dupuytren*. Bucureşti : Ed. Naţional, 1999.
7. Langhans T. Histologischen Teil im Palmen der Arbeit Th. Kocher. Die Behandlung der Retraktion das Palmaraponeurose. *Zbl Chir* 1887 ; 14 : 497-499.
8. Gabbiani G, Chaponnier C, Hüttner I. Cytoplasmic filaments and gap junctions in epithelial cells and myofibroblasts during wound healing. *J Cell Biol* 1978 ; 76 : 561-568.
9. Hueston JT. *Overview of Etiology and Pathology in Dupuytren's Disease*. Edinburgh : Churchill Livingstone, 1985, 204.
10. Ross MH, Romrell LJ, Kaye GI. *Histology : a text and atlas*. 3rd ed. Baltimore : Williams & Wilkins, 1995.
11. Delbrück AF, Gurr E. Proteoglycans and glycosaminoglycans. In : McFarlane RM editor. *Dupuytren's Disease*. Edinburgh : Churchill Livingstone, 1990, 48-57.
12. Brandes G, Reale E, Brenner P, Körner T. Interactions between proteoglycans and collagen fibrils in the palmar fascia in Dupuytren's disease. In : Berger A editor. *Dupuytren's Disease - Pathobiochemistry and Clinical Management*. Berlin : Springer Verlag, 1993, 16-23.
13. Glimcher MJ, Peabody HM. Collagen organization. In : McFarlane RM editor. *Dupuytren's Disease*. Edinburgh : Churchill Livingstone, 1990, 72-85.
14. Martin GR, Timpl R, Mühn K. The genetically distinct collagens. *Trends Biochem* 1985 ; 10 : 285-288.
15. McCann BG, Logan A, Belcher H, Warn A, Warn RM. The presence of myofibroblasts in the dermis of patients with Dupuytren's contracture. *J Hand Surg* 1993 ; 18B : 656-661.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2005 - vol. 109, nr. 3

INDICAŢII ACTUALE ÎN CHIRURGIA TUBERCULOZEI PLEURO-PULMONARE

A. Aldea[1], M. Bosânceanu[1], Cristina Grigorescu[1], C. Mitrofan[1], Cristina Moldoveanu[2], G. Iosep[3], Iulia Jitaru[3], Mihaela Scarlat[1], C. Pricopi[1]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Clinica de Chirurgie toracică
Spitalul Clinic de Pneumologie Iaşi
2 Serviciul de Radiologie
3 Serviciul Anestezie-Terapie intensivă

UP-TO-DATE INDICATIONS FOR SURGERY IN PLEURAL AND PULMONAR BACILAR LESIONS (Abstract) : Tuberculosis is an "old disease" but still remains a threat in modern days life. Despite human and material efforts, despite the improvements in drug therapy, the treatment of tuberculosis continue to consume a great amount of health care worldwide. A certain percentage among the patients with pleuro-pulmonary tuberculosis represents failures of DOTS therapy. Among them, paraclinical investigations will select candidates eligibles for thoracic surgery. In our study we are reviewing the main surgical options and we present our experience regarding surgery in pleuro-pulmonary tuberculosis - what to operate and when is the best moment. **Key words** : TUBERCULOSIS, PULMONARY RESECTION, DRUG RESISTANCE, PLEURAL DECORTICATION, THORACOSTOMA

Chirurgia toracică a debutat cu chirurgia tuberculozei şi a rămas fidelă acesteia mulţi ani.

După un recul moderat al infecţiei tuberculoase, la începutul anilor '70, când o serie de confraţi dând dovada de un optimism exagerat începuseră să prezică "eradicarea tuberculozei", în anii '90 ne-am găsit în faţa unei veritabile recrudescenţe a acestei boli. În perioada amintită s-a produs un recul drastic al indicaţiilor chirurgicale în tratamentul tuberculozei pleuro-pulmonare.

În ciuda progreselor înregistrate în tratamentul medicamentos al tuberculozei, eşecurile acestuia rămân încă numeroase. O parte din bolnavii la care tratamentul tuberculostatic a fost ineficient sunt beneficiarii unei sancţiuni chirurgicale. Un capitol aparte îl reprezintă tratamentul chirurgical la bolnavii cu infecţii bacilare multidrog rezistente.

În evoluţia tehnicilor chirurgicale aplicabile maladiei tuberculoase cu localizare pulmonară şi/sau pleurală, distingem două perioade :

I. *Etapa colapsului chirurgical* în tratamentul tuberculozei a debutat la început de veac cu pneumotoraxul terapeutic şi operaţia Jacobeus de secţionare a bridelor apicale care anticipa cu aproape 70 de ani chirurgia toracică videoasistată modernă.

Decada a V-a a secolului XX a fost dominată de colapsul chirurgical realizat prin toracoplastie clasică (rezecţia "în scară" a primelor 5 coaste) şi a culminat cu extramusculoperiostalul (EMP) blocat cu bile de plastic, metodă imaginată de către Nakayama în 1947.

II. *Etapa rezecţiilor pulmonare (1947–1960)* a făcut ca tehnicile de colaps să cadă în desuetitudine.

Ca urmare a experienţei acumulate, epoca actuală este caracterizată printr-o atitudine chirurgicală eclectică în care preferinţele chirurgilor se îndreaptă spre rezecţiile pulmonare, dar care în cazuri particulare bine selecţionate recurg şi la tehnici mai vechi de colaps. Sunt chirurgi care au reconsiderat astăzi tehnica EMP blocat cu bile în cazuri ale unor leziuni bacilare extinse şi în tuberculoza multidrog rezistentă.

Alegerea momentului operator optim este esenţială pentru reuşita intervenţiei chirurgicale. Majoritatea confraţilor sunt de acord că, în condiţiile în care după 12–18 luni de terapie anti-tuberculoasă corect efectuată şi supravegheată, simptomatologia clinică, bacteriologia, ca şi aspectul radiologic al leziunilor nu sunt evident ameliorate, atunci intervenţia chirurgicală adaptată cazului rămâne ultima opţiune a arsenalului terapeutic.

MATERIAL ŞI METODĂ

Lotul a fost constituit dintr-un număr de 135 de pacienţi cu diverse forme de tuberculoză pleuro-pulmonară care au fost supuşi unor intervenţii chirurgicale în clinica noastră în perioada 2001 -2004.

Pentru alegerea tehnicii chirurgicale celei mai adecvate am luat în seamă o serie de factori de ordin clinic, lezional şi biologic. Atitudinea noastră faţă de cazurile avute în vedere pentru o sancţiune chirurgicală a fost eclectică.

Pe lotul studiat rezecţia pulmonară reglată a fost tehnica chirurgicală cea mai utilizată. Am renunţat complet la segmentectomie, iar rezecţia atipică am utilizat-o doar în cazurile leziunilor periferice nodulare (tuberculoame) cu diametrul inferior a 4 centimetri. În cazurile limită trebuie avute în vedere tehnici chirurgicale mai vechi dintre care se disting speleostomia şi drenajul Monaldi. O altă tehnică chirurgicală, dezvoltată de şcoala rusă de chirur-

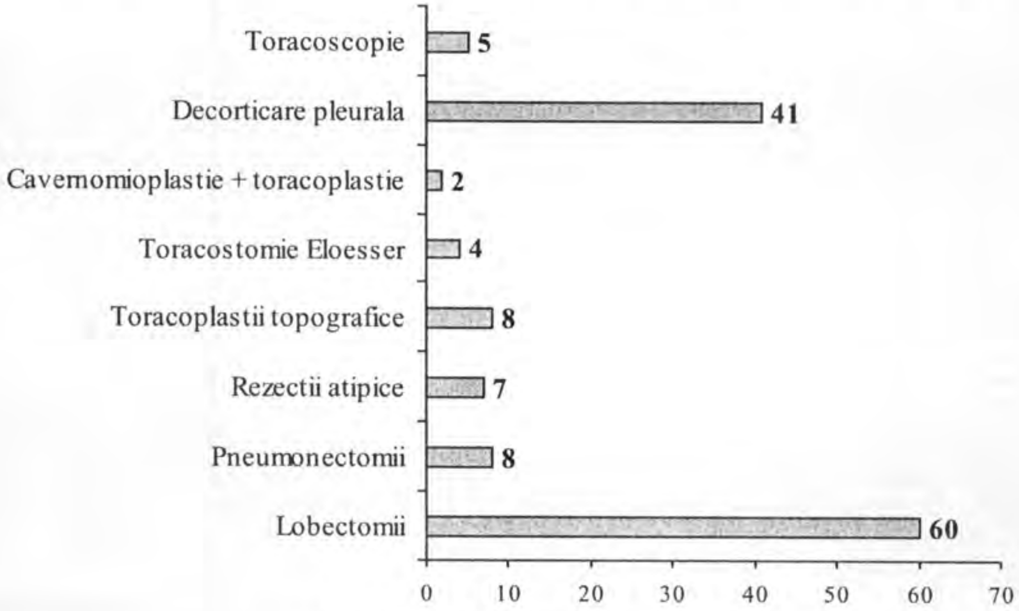


Fig. 1. Tipurile de intervenţii chirurgicale

gie toracică, care se adresează cazurilor bine selecţionate şi pe care noi am utilizat-o la 2 dintre pacienţii noştri cu bune rezultate este cavernomioplastia asociată cu toracoplastie.

În ceea ce priveşte tuberculoza cu bacili multidrog rezistenţi (MDR) tot mai mulţi chirurgi utilizează rezecţia pulmonară ca o resursă importantă de tratament. Pe lotul nostru, 3 pacienţi cu forme de tuberculoză MDR au fost beneficiari ai unei rezecţii pulmonare, cu bune rezultate.

În cazul pleureziilor tuberculoase principalele modalităţi de rezolvare sunt decorticarea pleuro-pulmonară şi toracoplastia topografică. Pentru pacienţii cu pungi pleurale cronice de empiem tuberculos şi care asociază un teren biologic precar, toracostomia Elöesser reprezintă o bună opţiune de tratament.

REZULTATE

În cadrul lotului de 135 pacienţi operaţi în clinică în perioada menţionată anterior, 32 au fost de sex feminin, iar 103 de sex masculin, cu extreme de vârstă între 21 şi 74 ani.

Tehnicile chirurgicale utilizate au fost variate şi adaptate particularităţii fiecărui caz (fig. 1).

Pe cazuistica prezentată am înregistrat 5 decese postoperatorii : unul după o pneumonectomie, trei după lobectomii la pacienţi taraţi, iar unul după o decorticare pe empiem tuberculos.

Am înregistrat 22 de complicaţii postoperatorii, în 4 dintre aceste cazuri fiind necesare reintervenţii (după hematoame intratoracice, empiem şi fistulă bronşică).

DISCUŢII

Majoritatea cazurilor de tuberculoză pleuro-pulmonară operate în clinica noastră s-au prezentat după perioade mult mai lungi decât cea optimă de tratament antituberculos.

Atenţionăm însă că intervenţiile chirurgicale precoce în tratamentul leziunilor tuberculoase sunt grevate de eşecuri datorită numeroaselor complicaţii chirurgicale ce pot surveni.

Pentru urmărirea corectă a evoluţiei unei tuberculoze pulmonare este obligatoriu să obiectivăm periodic pe lângă datele clinice şi biologice şi aspectul radiologic şi chiar computertomografic al leziunilor pulmonare. Aspectul macroscopic al leziunilor tuberculoase pulmonare nevindecate (eşecul tratamentului antituberculos) este polimorf. Vom face o scurtă trecere în revistă a celor mai frecvente forme anatomo-patologice şi radiologice care pot beneficia în prezent de tratament chirurgical .

Tuberculoza cavitară cronică oferă pe majoritatea statisticilor cele mai multe cazuri care beneficiază de tratament chirurgical şi care însumează în statistica noastră un număr de 26 de bolnavi. Indicaţia majoră în cazul cavernelor pulmonare rămâne exereza pulmonară.

Tuberculoza pulmonară extensivă fibrocavitară este forma anatomopatologică complexă în care procesul infecţios afectează un segment sau un lob pulmonar şi invadează, depăşind scizura un segment sau un lob vecin. În aceste cazuri tehnica rezecţiilor combinate s-a dovedit frecvent inadecvată, o serie de autori preferând la ora actuală tehnicile de colapsoterapie. În clinica noastră rezolvarea chirurgicală a 2 astfel de cazuri s-a realizat prin tehnica cavernomioplastiei asociată toracoplastiei.

Plămânul distrus tuberculos este forma anatomopatologică gravă apărută în evoluţia procesului tuberculos caracterizat prin leziuni fibrocavitare ce afectează plămânul în totalitatea sa, congenerul său fiind însă obligatoriu indemn. Tratamentul chirurgical se va aplica în perioadele de stabilizare ale procesului tuberculos intervenţia de elecţie fiind pneumonectomia asociată sau nu cu pleurectomie parţială sau completă. Această intervenţie este grevată însă de o mortalitate ridicată (4 - 10 %) datorită cumulării mai multor factori de risc precum şi a statusului biologic precar al acestor pacienţi. Sângerările intraoperatorii la nivelul decolărilor pleurale pot necesita transfuzii de 4 - 6 l de sânge peri- şi postoperator. Cazuistica noastră însumează 8 pneumonectomii, dintre care 7 asociate cu rezecţii pleurale de anvergură.

Forma nodulară (tuberculomul) tinde să devină la ora actuală forma anatomo-patologică a tuberculozei cea mai frecvent adresată rezolvării chirurgicale şi care beneficiază de rezultatele postoperatorii cele mai favorabile şi mai durabile. Cazuistica noastră numără 26 de astfel de cazuri. În ultimii ani au fost comunicate din ce în ce mai numeroase cazuri de tuberculoame periferice, cu diametrul inferior a 3 cm, rezolvate prin rezecţie toracoscopică videoasistată.

Tuberculoza cavitară bilaterală este o entitate anatomo-patologică care poate avea indicaţii chirurgicale în formele cavitare puţin extinse. Cel mai frecvent sunt abordate tuberculozele cavitare apicale bilaterale. Tuberculoza cavitară bilaterală reprezintă o indicaţie chirurgicală rară, de excepţie în opinia noastră, aşezând probleme dificile din punct de vedere al tacticii şi tehnicii operatorii, dar care poate aduce beneficii la cazurile atent selecţionate.

Prezentăm în continuare iconografia câtorva interesante cazuri de tuberculoză pulmonară care au beneficiat de tratament chirurgical în clinica noastră.

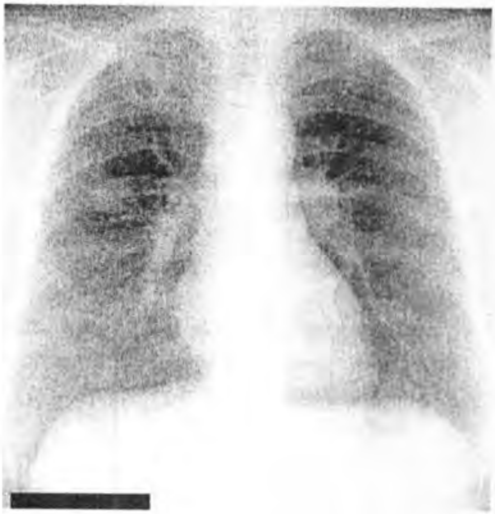


Fig. 2. Tuberculoză pulmonară cavitară lob superior drept, rezolvată ulterior prin lobectomie superioară dreaptă

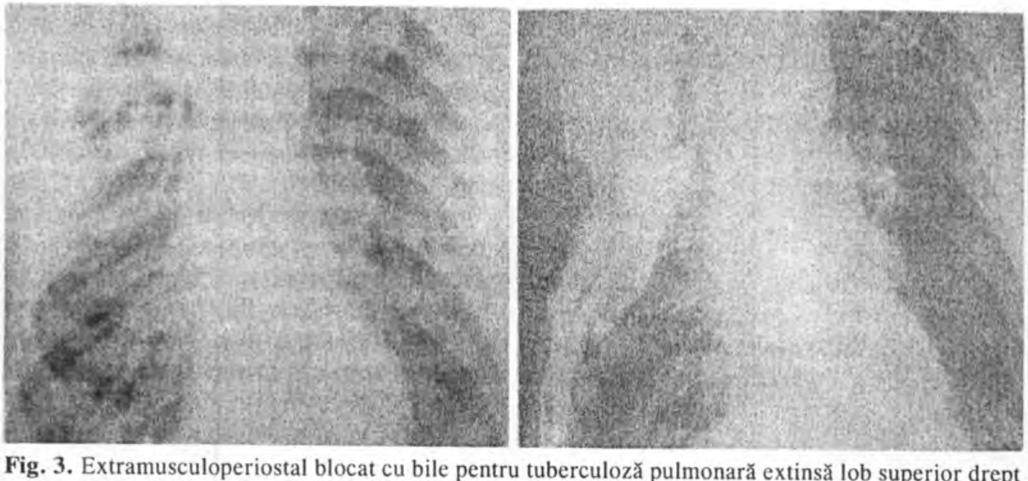


Fig. 3. Extramusculoperiostal blocat cu bile pentru tuberculoză pulmonară extinsă lob superior drept (imaginea din stânga) şi toracoplastie modelantă după scoaterea bilelor de celuloid (imaginea din dreapta)

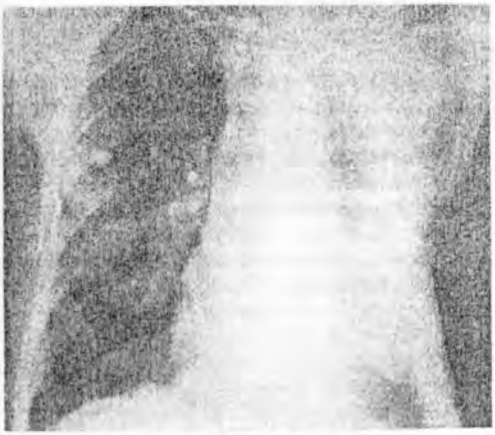


Fig. 4. Cavernomioplastie şi toracoplastie pentru tuberculoză cavitară extinsă lob superior stâng

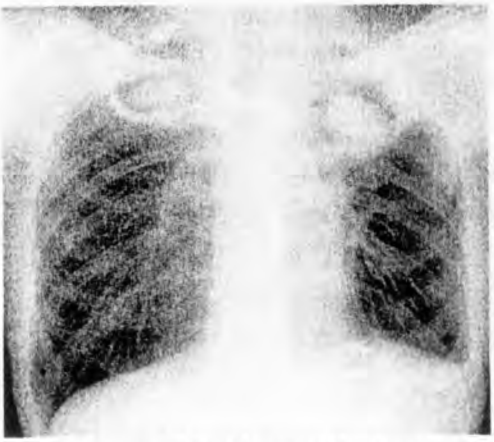


Fig. 5. Caverne bilaterale aspergilizate situate în lobii superiori pulmonari de ambele părţi

CONCLUZII

1. Tratamentul chirurgical în tuberculoza pulmonară trebuie făcut în momentul optim operator.

2. Conduita chirurgicală trebuie să fie suplă, adaptată fiecărui caz în parte şi perfect corelată cu evoluţia clinică şi datele examenelor paraclinice.

3. Rezecţia pulmonară rămâne în prezent intervenţia predilect utilizată în rezolvarea formelor de tuberculoză care s-au dovedit falimentare terapiei antibacilare.

4. Sunt de reconsiderat tehnicile chirurgicale mai vechi: extrapleuralul şi extramusculoperiostalul blocat cu bile, toracoplastiile, speleostomia, toracostomia, care pot oferi rezolvări uneori surprinzătoare cazurilor limită.

5. Chirurgia toracică videoasistată este indicată formelor nodulare, localizate periferic şi cu diametrul mai mic de 3 cm. De asemenea, îşi găseşte utilitatea în diagnosticarea şi uneori tratamentul epanşamentelor pleurale secundare afectării bacilare.

BIBLIOGRAFIE

1. Aldea A, Pâslariu Cr. Chirurgia tuberculozei pulmonare. In : Angelescu N editor. *Tratat de patologie chirurgicală*. Bucureşti : Ed. Medicală, 2001, 973-993.
2. Aldea A. *Chirurgia empiemului pleural.* Teză de doctorat. Bucureşti, 1971.
3. Parelman MI, Strelzov VP. Surgery of pulmonary tuberculosis. *J Surg* 1997 ; 21 (5) : 457-467.
4. Pomeranz M, Brown JM. The surgical management of tuberculosis. *Sem Thoracic Cardiovasc Surg* 1995 ; 7 (2) : 108-111.
5. Kir A, Tahaoglu K, Occur E, Hatipoglu T. Role of surgery in Multidrug Resistant Tuberculosis : results of 27 cases. *Eur J Cardiothoracic Surg* 1997 ; 12 (4) : 531-534.
6. Ashour M. Pneumonectomy for tuberculosis. *Eur J Cardiothoracic Surg* 1997 ; 12 (2) : 209-213.
7. Massard G, Dabbagh A, Wihlm JM et al. Pneimonectomy for chronic infection is a high risk procedure. *Ann Thoracic Surg* 1997 ; 62 (4) : 1033-1037.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi – 2005 – vol. 109, nr. 4

PLEURODEZA TORACOSCOPICĂ ÎN PLEUREZIILE MALIGNE

C. Mitrofan[1], A. Aldea[1], Cristina Grigorescu[1], Iulia Jitaru[1], G. Iosep[1], A. Aramă[2], Cristina-Elena Danciu[2], S. Bolog[1], Tr. Mihăescu[2]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Clinica de Chirurgie Toracică
2 Clinica de Pneumologie
Spitalul Clinic de Pneumologie Iaşi

THORACOSCOPIC PLEURODESIS IN MALIGNANT PLEURAL EFFUSIONS (Abstract): We performed retrospectively study on 136 thoracoscopies done in our clinic in the period January 2000 and December 2004. We reviewed 136 thoracoscopies, 71 patients were male and 65 were female (mean age 58.4 years). Straw colored effusions were present in 78 cases (57%) and haemorragic in 58 cases (43%). The surgical procedure consist in diagnostic of thoracoscopy with drainage of pleural effusion, multiply pleural biopsy, pleurodesis and continous pleural drainage. In our study, the talc powder (5g) was succesfully as sclerosing agent. The primary tumor was: lung-63 (46%), breast-26 (19%), mesothelioma-21 (15.5%), stomach-3, ovarian-3, prostate-3, colon-2, lymphoma-1, leukemia-2, plasmocitoma-1 and unknown primary tumor in 11 cases (8%). Adverse effects included-chest pain-35 cases (25%), fever-20 cases (15%), empyema-6 cases (4.5%), prolonged air leak-5 cases (4%), pulmonary infection-2 cases, acute respiratory failure-1 case, malignant invasion of scar-1 patient. For statistical analysis, the success of talc pleurodesis was defined as the absence of pleural fluid on the follow-up chest radiographs. Pleurodesis was succesful in 125 cases (92%) of the patients after 1 month-follow-up. Thoracoscopic talc pleurodesis is a safe, economical and effective treatment for malignant pleural effusion. **Key words**: MALIGNANT PLEURAL EFFUSION, THORACOSCOPY, TALC PLEURODESIS

Pleureziile maligne sunt afecţiuni frecvente, practic orice afecţiune neoplazică cu localizare toracică sau extratoracică poate fi însoţită de revărsat pleural malign. Pleureziile maligne sunt principala cauză de exsudat, diverse studii demonstrând că între 42 şi 77% dintre exsudate sunt neoplazice (1,2).

La bărbat, cel mai frecvent, pleureziile maligne sunt date de cancerul pulmonar, iar la femei de cel de sân (3).

Revărsatele pot apare ca prim semn al unei neoplazii sau se pot dezvolta după ce tumora primară a fost diagnosticată. Într-un procent variind între 5-10%, tumora primară care a determinat apariţia pleureziei nu poate fi identificată (4,5).

Un exsudat pleural la un pacient cu cancer în prezent sau în antecedente este foarte probabil să fie malign, dar el trebuie diagnosticat cu exactitate.

Dispneea este principalul simptom la pacienţii cu revărsat pleural malign, ea apărând în mai mult de jumătate din cazuri. Trepiedul diagnostic al pleureziilor maligne este format din examenul citologic al lichidului pleural, puncţia biopsie pleurală şi biopsia pleurală prin toracoscopie. Randamentul diagnostic este de 50-60% la examenul citologic, de 40-50% prin puncţia biopsie pleurală, iar prin toracoscopie ajunge la 90-95%.

MATERIAL ŞI METODĂ

În Clinica de Chirurgie toracică a Spitalului de Pneumologie Iaşi s-au efectuat 136 de toracoscopii pentru revărsate pleurale maligne, pe o perioadă de 5 ani, între 1.01.2000 şi 31.12.2004. Distribuţia pe sexe a fost aproximativ egală: 71 de cazuri la bărbaţi (52%) şi 65 de cazuri la femei (48%). Vârsta pacienţilor a fost cuprinsă între 21 şi 78 de ani, cu o medie de 58,4 ani. Cele mai frecvente cazuri au fost în decada 61-70 ani, 50 cazuri (37%). Privind localizarea pleureziei, dintre acestea 74 (54,5%) au fost pe partea dreaptă, 56 (41%), pe partea stângă şi în 6 cazuri (4,5%) au fost bilaterale. Aspectul macroscopic al lichidului pleural a fost serocitrin în 78 de cazuri (57%), serohematic în 44 de cazuri (32%) şi hemoragic în 14 cazuri (11%). În 48 de cazuri pleurezia a apărut la pacienţi cu neoplazie cunoscută, iar în 88 de cazuri, revărsatul pleural a fost prima manifestare a bolii. Au fost 2 perioade distincte, în funcţie de dotarea existentă. Până în noiembrie 2001, am efectuat 63 de toracoscopii medicale prin vedere directă cu o singură poartă de intrare, fără videocameră şi monitor, iar după această dată, când am avut trusa completă, am efectuat 73 de toracoscopii chirurgicale, în general cu 2 porţi de intrare, cu videocameră şi monitor, dotarea existentă permiţându-ne acest lucru.

În privinţa anesteziei utilizate, în 81 de cazuri (59,5%) am folosit anestezie locală potenţată intravenos, în 34 de cazuri (25%) anestezie generală cu intubaţie orotraheală selectivă (I.O.T.), iar în 21 de cazuri (15,5%) neselectivă, cea mai bună dintre acestea dovedindu-se cea selectivă, care permite o inspecţie bună a cavităţii pleurale şi un confort deosebit operatorului.

Examenul citologic al lichidului pleural a decelat prezenţa de celule tumorale doar în 45 de cazuri (33%). Într-un studiu pe 281 de pleurezii maligne, Prakash (6) stabileşte diagnosticul prin examen citologic în 162 de cazuri (57,6%), iar prin puncţie biopsie pleurală în 123 de cazuri (43%) (6).

Puncţia biopsie pleurală a fost efectuată în 15 cazuri, punând diagnosticul de malignitate doar în 4 din acestea.

Aspectele toracoscopice au fost diverse: noduli de dimensiuni şi forme diferite,

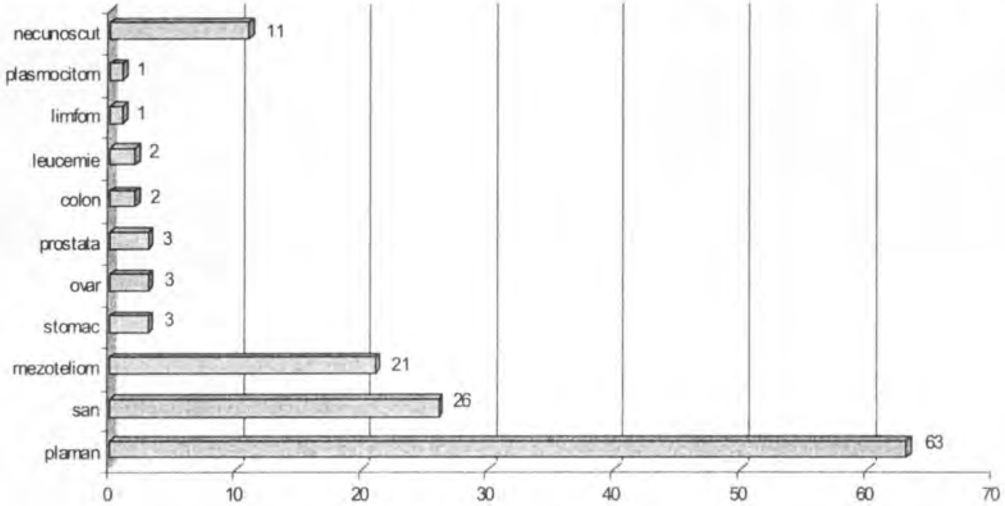


Fig. 1. Sediul tumorii primare

TABELUL I
Eficacitatea pleurodezei

Sediul tumorii primare	Total	Rezultate bune	Rezultate modeste
Plămân	63	58	5
Sân	26	25	1
Mezoteliom	21	17	4
Stomac	3	3	0
Ovar	3	3	0
Prostată	3	3	0
Colon	2	2	0
Leucemie	2	2	0
Limfom	1	1	0
Plasmocitom	1	1	0
Sediu necunoscut	11	10	1
Total pacienţi	**136**	**125**	**11**

leziuni polipoide, pleură îngroşată, rugoasă, aspect cvasinormal.

De obicei, s-au efectuat între 4-6 biopsii pleurale, în vederea stabilirii diagnosticului. Când malignitatea a fost suspectată, dar semnele endoscopice nu au fost specifice, numărul total al biopsiilor a ajuns la 10-12 din diverse locuri, îndeosebi de la nivelul pleurei parietale posterioare. După efectuarea biopsiei pleurale, s-a practicat pudraj toracoscopic, cu 5g talc steril, pentru obţinerea pleurodezei, urmat de drenaj pleural aspirativ.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Prima toracoscopie a fost efectuată în anul 1910 de Jacobeus, folosind un cistoscop, cu scopul de a explora cavitatea pleurală şi de a desfiinţa aderenţele pleurale în vederea facilitării colapsului pulmonar, utilizat în perioada respectivă ca tratament în tuberculoza pulmonară (7). Diagnosticul de neoplazie prin biopsie pleurală toracoscopică a fost pus în 125 de cazuri (92%), randament diagnostic comparabil cu cele din literatură. Loddenkemper, pe un studiu de 208 cazuri, găseşte un randament diagnostic de 95% (8). În majoritatea lucrărilor, randamentul diagnostic şi acurateţea toracoscopiei în pleureziile maligne este mai mare de 90% (9,10,11).

Sediul tumorii primare în cadrul studiului nostru, este prezentat în fig. 1. Durata medie a intervenţiei chirurgicale a fost de 45 de minute, cu limite între 30 şi 60 minute. Durata drenajului a fost în medie de 2,5 zile cu limite între 2 şi 8 zile.

Pleurodeza este folosită de foarte mulţi ani pentru realizarea unei simfize între pleura viscerală şi parietală, pentru obliterarea spaţiului pleural şi prevenirea reacumulării lichidului pleural. Controlul recurenţelor revărsatelor pleurale poate îmbunătăţi calitatea vieţii. În toate cazurile am folosit talc ca şi agent sclerozant, 5g sub formă de pudraj toracoscopic. Talcul a fost folosit pentru prima dată de Bethune în 1935 pentru producerea de aderenţe pleurale după lobectomie (12). Apoi, Chambers în 1958 a folosit talcul pentru tratamentul paliativ al revărsatelor pleurale maligne (13).

Eficacitatea pleurodezei a fost urmarită prin evaluarea clinico-radiologică efectuată la 30 de zile. Rezultatul a fost considerat bun când la control, plămânul este reexpansionat şi nu se constată reapariţia lichidului pleural, rezultat modest-acumularea de lichid pleural în cantitate mică şi nesatisfăcător - acumulare de lichid în cantitate mai mare decât înaintea efectuării toracoscopiei (tab. I). Din cei 136 de pacienţi luaţi în studiu, rezultatele au fost bune la

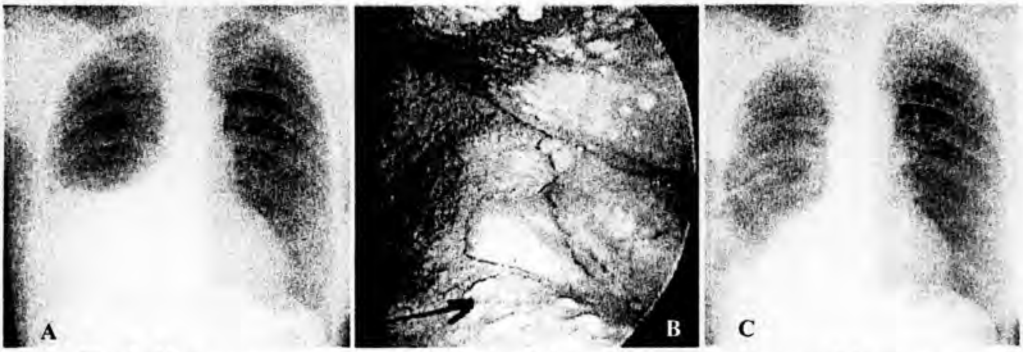


Fig. 2. Neo mamar operat - pleurezie malignă dreaptă : aspect preoperator (a) ; aspect intraoperator (b) ; aspect postoperator (c)

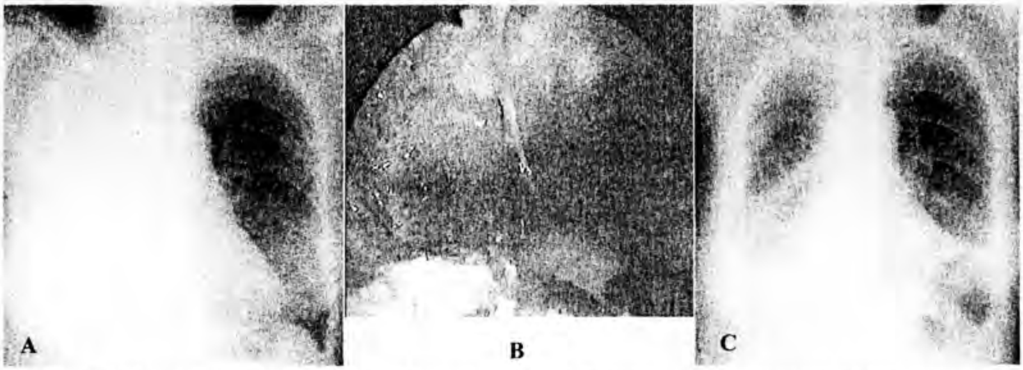


Fig. 3. Mezoteliom pleural drept - pleurezie malignă dreaptă : aspect preoperator (a) ; aspect intraoperator (b) ; aspect postoperator (c)

125 de pacienţi (92%) şi modeste la 11 pacienţi (8%).

Cardillo are o rată de succes de 92,7%, respectiv 558 de cazuri din 602 (14). Milanez de Campos prezintă o rată de succes de 93,4% la un număr de 393 de pacienţi (15), iar Viallat obţine o rată de succes de 90,2 % la 327 de cazuri (16).

Prezentăm evoluţia a două cazuri, respectiv neoplasm mamar cu pleurezie dreaptă (fig. 2) şi mezoteliom pleural drept (fig. 3).

Nu am înregistrat decese intraoperatorii sau imediat postoperatorii.

Complicaţiile au fost reprezentate de durere - 35 cazuri (25%), febră -20 cazuri (15%), pierderi aeriene prelungite - 5 cazuri (4%), empiem - 6 cazuri (4,5%), însămânţare la nivelul portului - 1 caz, ARDS - 1 caz.

CONCLUZII

1. Cea mai bună metodă de tratament a revărsatelor pleurale maligne este pleurodeza prin talcaj toracoscopic.

2. În caz de plămân necompliant, alternativa este instituirea unui şunt pleuroperitoneal.

3. Toracoscopia urmată de pleurodeză, are atât viză diagnostică, cât şi terapeutică.

4. Pleurodeza cu talc prin pudraj toracoscopic este sigură, ieftină, uşor de aplicat şi capabilă să creeze simfiză pleurală, care să prevină reacumularea de lichid pleural.

5. Efectele secundare sunt reduse.

6. Spitalizarea este de scurtă durată.

7. Pleurodeza probabil nu măreşte durata de viaţă a bolnavului, dar cu siguranţă creşte confortul său de viaţă.

8. Dacă pacientul nu are simptome datorate efuziunilor pleurale, nu are sens de efectuat pleurodeza.

9. În cazul când calitatea vieţii pacientului este diminuată de dispnee şi speranţa de viaţă este mai mare de 3 luni, trebuie luată în considerare toracoscopia cu pleurodeză.

BIBLIOGRAFIE

1. Marel M, Zrustova M, Stasny B, Light RW. The incidence of pleural effusion in a well-defined region : epidemiologic study in central Bohemia. *Chest* 1993 ; 104 : 1486-1489.
2. Valdes L, Alvarez D, Valle JM, Pose A, SanJose E. The etiology of pleural effusions in an area with high incidence of tuberculosis. *Chest* 1996 ; 109 : 158-162.
3. Di Bonitol, Falconieri G, Colautti G et al. The positive pleural effusion. A retrospective study of cytopathologic diagnoses with autopsy confirmation. *Acta Cytol* 1992 ; 36 : 329-332.
4. Chernow B, Sahn SA. Carcinomatous involvement of the pleura : an analysis of 96 patients. *Am J Med* 1977 ; 63 : 695-702.
5. Johnston WW. The malignant pleural effusion : a review of cytopathological diagnoses of 584 specimens from 472 consecutive patients. *Cancer* 1985 ; 56 : 905-909.
6. Prakash UB, Reiman HM. Comparision of needle biopsy with cytologic analysis for the evaluation of pleural effusion : analysis of 414 cases. *Mayo Clin Proc Mar* 1997 ; 60 : 158-164.
7. Jacobeus HC. Ueberdie Moglichkeity die zystoskopicbei unter seroser hohlungen anzuwenden. *Munchen Med Wochenschr* 1910 ; 57 : 2090-2092.
8. Loddenkemper R. Thoracoscopy-state of the art. *Eur Respir J* 1998 ; 11 : 213-221.
9. Menzies R, Charbonneau M. Thoracoscopy for the diagnosis of pleural disease. *Ann Intern Med* 1999 ; 114 : 871-876.
10. Harris RJ, Kavuru MS, Rice TW et al. The diagnostic and therapeutic utility of thoracoscopy. *Chest* 1995 ; 108 ; 228-234.
11. Yim AP, Chung SS, Lee TW et al. Thoracoscopic managemet of malignant pleural effusions. *Chest* 1996 ; 109 : 1234-1238.
12. Bethune N. Pleural poudrage : new techniques for deliberate production of pleural adhesions as preliminary to lobectomy. *J Thorac Surg* 1935 ; 4 : 251-261.
13. Chambers, JS. Palliative treatment of neoplasic pleural effusion with intercostal intubation and talc instillation. *West J Surg* 1958 ; 66 : 26-31.
14. Cardillo G, Facciolo F, Carbone L et al. Long-term follow-up of video-assisted talc pleurodesis in malignant recurrent pleural effusions. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002 ; 21 (2) : 302-330.
15. De Campos JRM, Vargas FS, Werebe EC et al. Thoracoscopy Talc Poudrage. A 15-Year Experience. *Chest* 2001 ; 119 : 801-806.
16. Viallat JR, Rey F, Astoul P et al. Thoracoscopic talc poudrage pleurodesis for malignant effusions. A review of 360 cases. *Chest* 1996 ; 110 : 1387–1393.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi – 2005 – vol. 109, nr. 4

LAPAROSCOPY VERSUS LAPAROTOMY FOR PELVIC AND LOMBO-AORTIC LYMPHADENECTOMY. A 11-YEAR EXPERIENCE

R.V. Socolov[1], D. Raudrant[2], F. Golfier[2], Demetra Socolov[1], F. Vaudoyer[2]
"Gr.T. Popa" University of Medicine and Pharmacy Iaşi
1 Department of Obstetrics and Gynecology,
Hotel Dieu Hospital Lyon
2 Gynecology Service

LAPAROSCOPY VERSUS LAPAROTOMY FOR PELVIC AND LOMBO-AORTIC LYMPHADENECTOMY. A 11-YEAR EXPERIENCE (Abstract): This study is a retrospective comparison of laparoscopic and laparotomic lymphadenectomy (pelvic and lombo-aortic) in cervical cancer stage IA1 and more, in a gynaecological service in Lyon, France. **Material and methods**: During 11 years, there were 126 cases of cervical cancer patients in which lymphadenectomy was performed, either by laparoscopy or laparotomy. We analysed if there were significant differences regarding the 2 accesses in terms of stage, tumour size, surgical interventions associated, number of lymph nodes extracted, and outcome. **Results**: Regarding the stage of our cases, 3 of them were IB1, IB2 and IIB; the more advanced the stage, the fewer lymphadenectomies were performed by laparoscopy. As for the tumour size, the smaller tumour was statistical significantly associated with pelvic laparoscopic lymphadenectomy ($p=0.01$) while the tumours larger than 4 cm mean lombo-aortic lymphadenectomy by laparotomy ($p=0.006$). Regarding the associated surgical interventions, the laparoscopic lymphadenectomies were associated to low-stage operations: conisation/trachelectomy, vaginal or abdominal simple hysterectomy, or extrafascial hysterectomy (type 1 or 2). There was no significant difference between laparoscopic and laparotomic wasys regarding the number of lymph nodes extracted (median 13.5 vs 11, $p=0.45$ for pelvic nodes, and 8 vs 4 for lomboaortic nodes, $p=0.43$, for laparoscopy vs laparotomy). **Conclusion**: Laparoscopic lymphadenectomy is as effective as the laparotomy procedures, and the training of young gynaecologic oncologists should not ignore laparoscopy as an alternative technique for nodes sampling. **Key words**: LAPAROSCOPIC LYMPHADENECTOMY, UTERINE CERVICAL CANCER

Uterine cervix cancer represents the second cancer in women in the world. In France, the age-standardised incidence in 1990 was 9.5/100,000, close to the European Union average (10.2) (1). Surgical evaluation, essential in confirmed cervical cancer (stages IA1 and more) is the first surgical gesture, and it always involves the lymphadenectomy. Actual imagistic methods, although continuously improving, still fail to detect and evaluate ganglion extension, therefore lymphadenectomy remains a diagnostic, and for some stages also a therapeutic approach.

The development of laparoscopic lymphadenectomy suggested its' use in the retrieval of pelvic and lombo-aortic nodes. Although, for the moment, no randomised study compared the laparoscopic retrieval with the more classic, laparotomy approach, the clinical experience in services that use both methods tends to separate the indications for each of the techniques.

The gynaecological service of Hotel Dieu hospital of Lyon, France, has used the two techniques in combination for over a decade. Therefore, we considered that our data could bring up some arguments towards the utility of each variant of lymphadenectomy.

MATERIAL AND METHODS

This is a retrospective study, regarding our cases with cervical cancer that have had pelvic and/or lombo-aortic lymphadenectomy between January 1992 and December 2002.

We reviewed our 126 cases of confirmed cervical cancer of stage IA1 or over in which lymphadenctomy was performed, from the hospital documents available. The database regarded clinical elements, paraclinical evaluations, intra-operative details and post-operative evolution.

The statistical interpretation regarded the different types of lymphadenectomy :

- laparoscopic pelvic lymphadenectomy
- laparoscopic pelvic and lombo-aortic lymphadenectomy
- pelvic lymphadenectomy started by laparoscopy then converted to laparotomy because of positive nodes on frozen section
- classic (laparotomy) pelvic lymphadenectomy
- pelvic laparoscopic lymphadenectomy associated with classic (laparotomy) lombo-aortic lymphadenectomy, usually in a two-stage intervention
- classic (laparotomy) pelvic and lombo-aortic lymphadenectomy

The lymphadenectomies were performed using regular interventions, as described elsewhere. It is not the purpose of this study to insist on technical aspects. We mention, for information, only the main aspects of the laparoscopic lymphadenectomy :

- pelvic :
  - Round ligament section (if hysterectomy is associated)
  - Peritoneal dissection following the external iliac vessels, upto the iliac junction
  - On the left side, often the resection of sigmoid adhesions is needed
  - Along the external iliac artery, the external and medial iliac lymph nodes group is found
  - The obturator (internal iliac) group is found close to the obturator muscle and nerve
  - The lymphadencetomy is carried upto thr iliac junction
  - The ureteral dissection is continued downwards until parametrial segments are reached
  - Careful haemostasis is important, as well as leaving the peritoneum opened for lymph resorption
- lomboaortic : the dissection is performed through the posterior mesenteric root, removing all lombo-aortic lymph nodes accessible.

Associated surgical gestures, which could be performed by laparoscopy, were :

- ovarian transposition- in patients where fertility preservation was tempted despite radio-surgical treatment
- laparoscopic preparation of a radical hysterectomy- to be performed either vaginally (Schauta method) or by laparoscopy (modified Wertheim)

The other elements, interpreted in this study, were :

- stage of the cervical cancer, based on the FIGO classification, also including the size of clinical apparent tumours (stages IB1 or more)
- type of hysterectomy (we used the 5-type classification of Piver)
- number of lymph nodes extracted, either by laparoscopy or laparotomy, from the pelvic or lombo-aortic level
- clinical evolution, especially regarding number of deceased, patients with

TABLE I
Our cases distribution regarding FIGO stage

Stage	Number of cases	Percentage
IA1	9	7,14
IA2	6	4,76
IB1	37	29,37
IB2	14	11,11
IIA	3	2,38
IIB	37	29,37
IIIA	2	1,59
IIIB	6	4,76
IVA	3	2,38
IVB	9	7,14
TOTAL	126	100

metastasis and recurrences

RESULTS

During the period between January 1992 and December 2002 (11 years), there were 126 lymphadencetomies performed in patients of stage IA1 or above.

Staging

The cases are distributed regarding the FIGO stage according to this table :

We notice that the most important part of our cases were stages IB1 and 2, and IIB, which represent 3 of all lymphadenectomies.

The distribution of lymphadenectomies by stage is described in figure 1.

As expected, the more severe the disease is, fewer lymphadenctomies are performed by laparoscopy, and the classic (laparotomy) procedure is preferred.

A similar aspect is observed when we analyse the more advanced stages- that were more frequently submitted to lombo-aortic lymphadenectomy (either by laparoscopic or classic technique) (fig. 2).

Tumour size

The tumour size was available in 88 cases. We studied if there were significant differences among the types of lymphadenectomies, either by laparoscopic/laparotomy access, or extension of lymph nodes. The data are in table II.

We notice that pelvic lymphadenctomy was done in smaller tumors, and the average size in which lombo-aortic lymph excision done by laparotomy was over 4 cm.

The significance of tumour size is important in decision of the extension of lymphadenectomy, and also in the type of intervention chosen.

Surgical interventions associated

We analyzed the surgical intervention associated with different types of lymphadenectomy, in order to study if the laparoscopic approach was more frequent in less

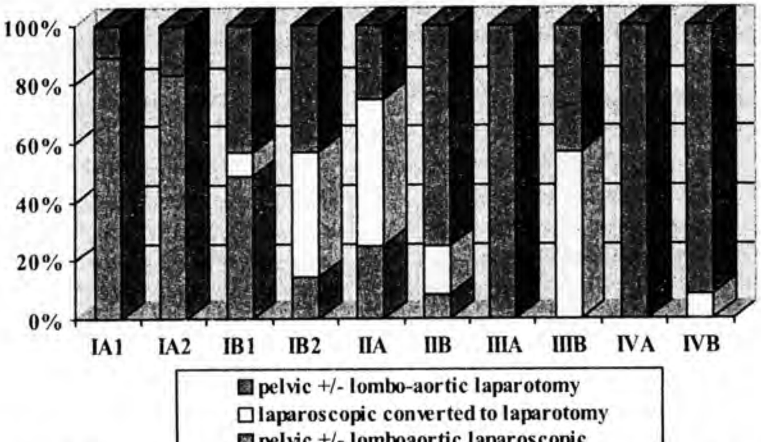


Fig. 1. Distribution of laparoscopic, classic and converted lymphadenectomies, according to FIGO stage

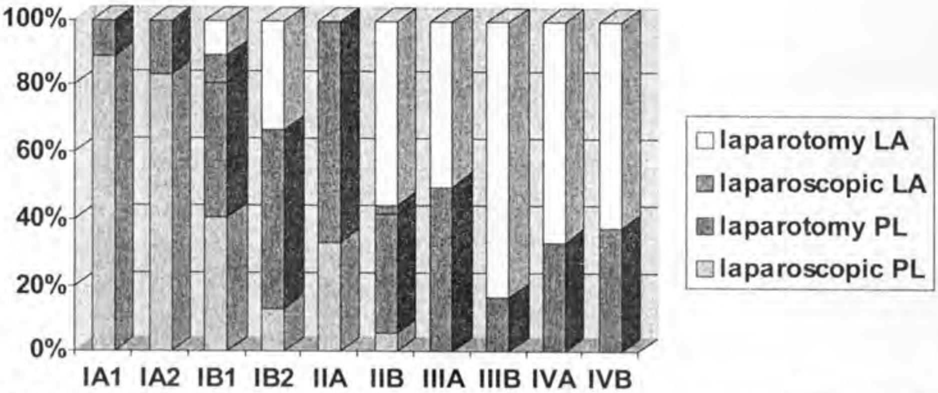


Fig. 2. The distribution of pelvic versus pelvic + lombo-aortic lymphadenectomy according to stage (LA- lombo-aortic, PL- pelvic lymphadenectomy)

TABLE II

Tumour size according to type of lymphadenectomies

Type of lymphadenectomy	Average size (mm)	Significance (t test)
laparoscopic PL	21,28	0,001
laparotomy PL	32,65	0,022
laparoscopic LA	25	0,58
laparotomy LA	43,62	0,006

TABLE III

Types of intervention

conisation/ trachelectomy	12
total hysterectomy type Piver 1 (vaginal/abdominal)	4
total hysterectomy type 2	14
total hysterectomy type 3	72
total hysterectomy type 4	22
pelvectomy	2
Total	126

extensive operations.

The table III describes the type of interventions used in our cases :

When distributed after the main surgical types of intervention, the laparoscopic lymphadenectomies were more often used in low-stage operations : conisation/trachelectomy, vaginal or abdominal simple total hysterectomy, or extrafascial total hysterectomy (vaginal or abdominal), as seen in figure 3.

It is evident that laparoscopic lymphadenectomy is more frequent in restrained interventions, as often it was done as a diagnostic and assessment procedure, even weeks before the main operation. We notice that most of the vaginal radical hysterectomies had laparoscopic lymphadenectomy, one of the main indication of the procedure.

Comparison of outcomes of laparoscopic and laparotomy lymphadenectomy

In our 126 cases, laparoscopic lymphadenectomies represented 29% of the total (or 47% if we consider also the laparoscopic operations converted to laparotomy). Regarding the number of lymph nodes extracted, the results are presented in table IV.

The data show no significant differences between pelvic or lomboaortic lymphadenectomies, done either by laparoscopy or laparotomy.

The rate of left nodes after laparoscopy, in the cases of re-sampling of nodes during a delayed surgical intervention was also studied. In 29 cases, with an average of 13.5 nodes in the first sampling, only 16 more ganglions were found in total in a second look evaluation- as described also in another study from our service (2).

Therefore, we conclude that laparoscopic lymphadenectomy is as effective as

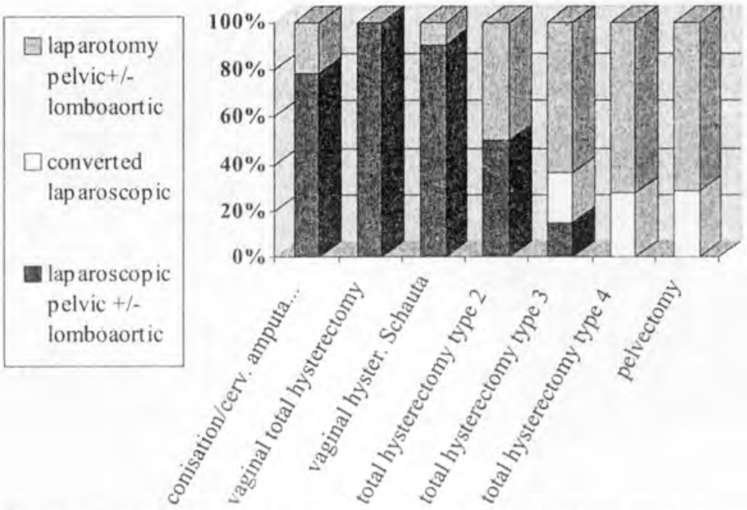


Fig. 3. Distribution of lymphadenectomies after the associated surgical intervention

TABLE IV

Number of lymph nodes extracted by laparoscopy vs. laparotomy

Number of nodes	average	maximal	minimal	median	p/ T-test
pelvic (general)	13.02	34	4	12.5	
lomboaortic (general)	5.82	17	1	4	
pelvic by laparoscopy	12.95	20	6	13.5	0.45
lomboaortic by laparoscopy	6.75	9	2	8	0.43
pelvic by laparotomy	11.69	22	4	11	
lomboaortic by laparotomy	6.05	17	1	4	

the laparotomy procedures.

DISCUSSIONS AND CONCLUSION

The feasibility of laparoscopy in the pelvic and lomboaortic lymphadenectomies in the management of cervical cancer have been studied by several authors, and in France the technique introduced by Dargent and Querleu more than a decade ago (3,4), was quickly employed in other services. In Hotel Dieu hospital of Lyon-France, from 1992 to 2002, a total of 60 laparoscopic lymphadenectomies were performed, along with 66 lymphadenectomies done by classical laparotomy approach.

The advantages of the laparoscopic procedures are :

- evaluation of early-stage patients, with low-tumor volume, which are often pelvic node negative
- it allows less radical procedures, which in younger patients can end with a pregnancy as communicated by different authors (5). We had one such pregnancy in 4 cases treated by trachelectomy, but the percentage in literature is even higher- upto 40% after Schneider (6)
- it also allows preservation of ovaries by transposition, if small cervical tumors with patients of under 40 years (7)
- the concept of a pelvic sentinel node was promoted by several authors. (6). This is very well covered by the laparoscopic approach, as it is included in the minimal invasive interventions for early stages of cervical carcinoma. Unfortunately, as large series are still not published, this concept has not yet gained wide acceptance, there-

fore it is not used in our current practice.

- the sampling of lomboaortic node is also important, as a positive node changes radically the staging and consequent therapy. We have had 46 such sampling done in our 126 cases, from which only 4 were done exclusively by laparoscopy. The use of laparoscopic approach in these cases is hindered by technical and postoperative difficulties. (8)

Our study showed, in conjunction with others from the literature, that laparoscopic lymphadenectomy has certain limits :

- technical ones, imposed by the service and the surgeons experience using the technique
- regarding the number of lymph nodes sampled, it should exceed 10 nodes after some authors. The majority of our cases met this criteria (17 of 33 for laparoscopy, compared with 17 of 46 for laparotomy), although we consider that this condition goes beyond the assessment value of lymphadenectomy.
- laparoscopy should be confined to early stages (up to IIB), otherwise a complementary second look sampling of the nodes could be required.

As for the associated surgical treatment, laparoscopy has its' value for less invasive procedures, or the preparation of the radical vaginal hysterectomy (the so-called "Celio-Schauta method").

Finally, our data agree with the literature that the tumor size is important to the extension of the lymphadenctomy. In our cases, tumors with size over 40 mm were statistically significant indication for lomboaortic nodes sampling- either by laparoscopy or laparotomy.

In conclusion, our study support the use of laparoscopic pelvic lymphadenctomy in the assessment of the lymph nodes status of the cervical cancers, because of the good visualisation, complete removal of nodes, associated surgical gestures and limited interventions in early stages. The laparoscopic lomboaortic lymphadenectomy is a procedure less frequently used, because of its' technical difficulties, and therefore it should be very precisely standardised.

Further developments (sentinel lymph node, better laparoscopic equipments) are expected to emphasize even more this procedure's role in the management of cervical cancer.

REFERENCES

1. *** SFOG, FNCLCC. *Standards, options and recommendations for the management of invasive cervical cancer patients (non-metastatical stages)* (French). Paris : FNCLCC, 2000.
2. Golfier F, Raudrant D, Champion F, Bradai R, Gerard JP. Laparoscopic pelvic lymphadenectomy in the treatment of cancer of the cervix. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1997 ; 26 : 590-596.
3. Dargent D, Salvat J. *Pelvic lymph nodes invasion- place of the retroperitoneal pelviscopy*. Paris : McGraw Hill, 1989.
4. Querleu D, Leblanc E, Castelain B. Laparoscopic pelvic lymphadenectomy in the staging of early carcinoma of the cervix. *Am J Obstet Gynecol* 1991 ; 164 : 579-587.
5. Rodriguez M, Guimaraes O, Rose PG. Radical abdominal trachelectomy and pelvic lymphadenectomy with uterine conservation and subsequent pregnancy in the treatment of early invasive cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2001 ; 185 (2) : 370-377.
6. Stockle E, Verdier G, Thomas L et al. Functional outcome of laparoscopically transposed ovaries in the multidisciplinary treatment of cervical cancers. Analysis of risk factors. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1996 ; 25 (3) : 244-252.
7. Schneider A, Possover M, Kohler C. New concepts for staging and therapy of cervix cancer by endoscopic surgery. *Zentralbl Gynakol* 2001 ; 123 (5) : 250-255.
8. Krause N, Schneider A. Laparoscopic radical hysterectomy with para-aortic and pelvic lymphadenectomy. *Zentralbl Gynakol* 1995 ; 117 (7) : 346-351.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2005 - vol. 109, nr. 4

CHIRURGIE

ARTICOLE ORIGINALE

PERITONIZARE vs. NONPERITONIZARE ÎN OPERAŢIA CEZARIANĂ

C. Mocanaşu[1], E. Anton[2], Ramona Chirilă[1]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Clinica I Obstetrică Ginecologie
2 Clinica a II-a Obstetrică Ginecologie

PERITONEAL SUTURE vs. NONSUTURE AT CAESAREAN SECTION (Abstract): To assess intraoperative, early and late postoperative morbidity followings nonclosure of parietal and visceral peritoneum during caesarean section as compared to usual peritonization. Two groups of 40 pregnant women each were randomized to either closure (n=40) or nonclosure (n=40). Statistical analysis compared intraoperative and postoperative outcome between the two groups. **Results**: There was significant reduction in operating and anesthesia time, febrile morbidity, return of bowel function and period of hospitalization among the nonclosure group. Peritoneal adhesions and upward displacement of bladder were more frequently noted during a subsequent caesarean in the closure group. Nonclosure of the peritoneum during caesarean section is a shorter, simpler, cost effective procedure associated with lesser febrile morbidity and hospitalization, early return of bowel function, reduced frequency of the postoperative adhesions and upward displacement of bladder. **Key words** : CAESAREAN SECTION, NONCLOSURE, PERITONEUM

Operaţia cezariană este una din cele mai frecvente intervenţii în obstetrică- ginecologie. Majoritatea discuţiilor au avut ca scop reducerea procentului de naşteri prin operaţie cezariană şi mai puţin au avut loc dezbateri privind îmbunătăţirea tehnicii operatorii. Mult timp s-a susţinut idea că închiderea peritoneului poate preveni formarea aderenţelor (1). În ultima perioadă însă, consideraţii teoretice şi practice (2,3, 4,5) demonstrează contrariul (6). Sutura peritoneului duce la ischemia ţesuturilor, necroza, inflamaţie şi reacţie de corp străin la materialul de sutură. Toate aceste elemente încetinesc procesul de vindecare şi favorizează apariţia aderenţelor (7).

MATERIAL ŞI METODĂ

Studiul cuprinde două grupuri a câte 40 de paciente fiecare, unul la care s-a efectuat peritonizare parietală şi viscerală şi celalalt grup la care nu s-a efectuat peritonizarea. Ca material de sutură pentru închiderea peritoneului la grupul de control s-a folosit catgut "0".

S-au urmărit următorii parametri:

1. timpul de anestezie;
2. timpul operator;
3. durerea postoperatorie- pe baza declaraţiilor pacientei;
4. endometrita postoperatorie- relevată de dureri hipogastrice şi ascensiuni febrile;
5. cistita- evidenţiată de uroculturi pozitive;
6. infecţia plăgii postoperatorii- secreţie purulentă, cu eritem +/- febră;
7. timpul de spitalizare;
8. prezenta aderenţelor intraperitoneale la a doua cezariană.

REZULTATE

	Nonperitonizare	**Peritonizare**	**Semnificaţie**
Vârsta mamei(ani)	24,5	25	NS
Vârsta de sarcină (săpt)	38	38	NS
Cezariană primară	28	31	NS
iterativă	12	9	NS
Anestezie generală	34	36	NS
de conducere	6	4	NS
Incizie Pfannenstiel	38	39	NS
mediană	2	1	NS
Timpul de anestezie (min)	33	39	p<0,001
Timpul de operaţie (min)	26	35	p<0,05
Aderenţe peritoneale	0	2	p<0,05
Ascensiunea vezicii la cicatricea uterină	0	2	p<0,05
Nr. de doze analgezice	2	3	NS
Reluarea tranzitului (ore)	32	40	p<0,01
Spitalizare (zile)	3,5	4,5	p<0,01
Endometrite	0	0	NS
Cistite	1	2	NS
Infecţia plăgii postoperatorii	0	0	NS

CONCLUZII

Se constată o scădere a timpului de anestezie şi a celui operator ceea ce înseamnă o expunere la doze mai mici de anestezic şi o agresiune operatorie mai mică.

Deşi cuantificarea durerii se face numai pe elemente subiective (relatarea pacientei), se observă o scădere uşoara a cerinţei de terapie antalgică postoperatorie. Pacientele descriu durerea ca fiind "suportabilă". Cu toate acestea diferenţele nu sunt semnificative din punct de vedere statistic.

Reluarea tranzitului intestinal şi ameliorarea stării generale a pacientelor este mai rapidă la grupul la care nu s-a facut peritonizarea.

Numarul de zile de spitalizare este mai redus la lotul experimental (nonperitonizare) ceea ce reflectă o morbiditate scăzută.

Prezenţa aderenţelor în cavitatea peritoneală şi ascensiunea vezicii urinare pe cicatricea uterină au fost găsite numai la pacientele la care s-a efectuat peritonizarea. Fără a afirma că este unica explicaţie, nu putem neglija faptul că ischemia, necroza şi inflamaţia produse de sutura peritoneului, precum şi reacţia de corp străin la materialul de sutură pot genera aceste fenomene.

Conform datelor din literatură plaga peritoneală este complet refacută în maximum 5 - 6 zile de la intervenţie (8).

BIBLIOGRAFIE

1. Duffy DM, diZerega GS. Is peritoneal closure necessary ? *Obstet Gynecol Surv* 1994 ; 49 : 817-822.
2. Hull D, Varner M. A randomized study of closure of the peritoneum at cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 1991 ; 77 : 818-821.
3. Elkins TE, Stovalll TG, Warren J et al. A histological evaluation of peritoneal injuri and repair : implications for adhesions formation. *Obstet Gynecol* 1987 ; 70 : 225-228.
4. Pietrantoni M, Parsons MT, O'Brien WF et al. Peritoneal closure or nonclosure at cesarean. *Obstet Gynecol* 1991 ; 77 : 293-296.
5. Nagele F, Karas H, Spitzer D et al. Closure or nonclosure of the visceral peritoneum at cesarean

delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1996 ; 174 : 1366-1370.

6. Ellis H. The etiology of postoperative abdominal adhesions, an experimental study. *Br J Surg* 1962 ; 50 : 10-16.
7. Holtz G. Adhesion induction by suture of varying tissue reactivity and caliber. *Int J Fertil* 1982 ; 76 : 382-384.
8. Hubbard TB, Khan MZ, Carag VR, Albites VF, Hricko GM. The pathology of peritoneal repair : its relation to the formation of adhesions. *Ann Surg* 1967 ; 165 : 908-916.

NOUTĂŢI

EVALUAREA DISCURILOR DE 5 ŞI 10 µg DE CEFOXITIN PENTRU DETECTAREA REZISTENŢEI STAFILOCOCILOR LA METICILINĂ

Pentru evaluarea discurilor de 5 şi 10 µg de cefoxitin în detectarea rezistenţei stafilococilor la meticilină au fost investigate 641 tulpini de *Staphylococcus aureus* (261 *mecA*-negative şi 380 *mecA*-pozitive) şi 344 tulpini de stafilococi coagulazo-negativi (CoNS) (132 *mecA*-negative şi 212 *mecA*-pozitive). Stafilococii coagulazo-negativi au fost reprezentaţi de nouă specii, dintre care *Staphylococcus epidermidis* a fost cea mai frecventă ($n=231$). Toate izolatele au fost testate prin metoda creşterii semiconfluente pe agar Iso-Sensitest (ISA) şi agar Mueller-Hinton (MH) utilizând discuri de 5 şi 10 µg cefoxitin, cu incubare peste noapte la 35-37°C. Pentru tulpinile de *S. aureus* investigate, ambele discuri de cefoxitin au demostrat acurateţe maximă în ambele tipuri de medii utilizate. Sensibilitatea şi specificitatea pentru următoarele diametre înregistrate ale zonelor de inhibiţie au fost : ISA 5 µg, R < 14 mm (99.5% şi 98.1%) ; ISA 10 µg, R < 22 mm (99,5% şi 98,1%) ; MH 5 µg, R < 12 mm (99,7% şi 98,1%) ; respectiv MH 10 µg, R < 18 mm (99,5% şi 98,9%). Toate patru variante au fost superioare metodei cu oxacilină. Pentru CoNS, a fost înregistrată o suprapunere subtanţială pentru toate variantele cercetate, astfel încât aceste medode pot fi utilizate în practică şi pentru CoNS (Skov R, Smyth R, Larsen AR, Frimodt-Moller N, Kahlmeter G. Evaluation of cefoxitin 5 and 10 µg discs for the detection of methicillin resistance in staphylococci. *J Antimicrob Chemother* 2005, 55 (2) : 157-161).

Cristina Tuchiluş

Helicobacter pylori, CELULELE T ŞI CITOKINELE : O "LEGĂTURĂ PERICULOASĂ"

Infecţia cu *Helicobacter pylori* afectează aproape jumăatate din populaţia globului şi reprezintă cauza majoră a multor afecţiuni gastroduodenale (ulcer gastric şi duodenal, cancer gastric, gastrită autoimună). În infecţia cu *Helicobacter pylori* tipul de răspuns imun este important pentru evoluţia procesului inflamator. Un răspuns imun de tip T helper-1 conduce la apariţia ulcerului peptic, în timp ce, în cazul unui răspuns imun mixt (T helper-1 şi T helper-2), infecţia evoluează la o gastrită lipsită de complicaţii. Celulele T helper-1 secretă gamma-interferon, factorul alfa de necroză tumorală şi interleukina-2 care activează macrofagele şi, ca urmare, acţionează proinflamator. Citokinele secretate de celulele T helper-2 (interleukinele-4, -5 şi -13) au proprietăţi antiinflamatoare ; acţionează ca factori de creştere/diferenţiere pentru limfocitele B şi inhibă unele funcţii ale macrofagelor. În consecinţă, un răspuns imun de tip T helper-1 induce o serie de stări imunopatologice, în timp ce un raspuns imun de tip T helper-2 nu este benefic pentru gazda întrucât nu asigură protecţia acesteia faţă de infecţia cu *Helicobacter pylori*. Numai un răspuns imun T helper-1 modulat de citokinele T helper-2 asigură gazdei protecţia faţă de infecţia cu *Helicobater pylori* şi împiedică totodată evoluţia procesului inflamator (D'Elios MM, Amedei A, Benagiano M, Azzurri A, Del Prete G. *Helicobater pylori*, T cells and cytokines : the "dangerous liaisons". *FEMS Immunol Med Microbiol* 2005 ; 44 : 113-119).

Anca Miron

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2005 - vol. 109, nr. 4

UTILIZAREA HISTEROSCOPIEI ÎN DIAGNOSTICUL HEMORAGIILOR PERIMENOPAUZALE. STUDIU CLINIC PE 35 CAZURI

Demetra Socolov[1], R.V. Socolov[1], S. Buţureanu[1], Corina Flaişer[1], Cornelia Amalinei[2], Raluca Balan[2]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Departamentul de Obstetrică Ginecologie
Spitalul de Obstetrică Ginecologie "Elena Doamna" Iaşi
2 Laboratorul de Anatomie Patologică

THE USE OF HYSTEROSCOPY IN THE DIAGNOSTIC ON PERIMENOPAUSAL METRORRHAGIA. A STUDY OF 35 CASES (Abstract): We have retrospectively evaluated the role of hysteroscopy for the diagnostic of the peri-menopausal metrorrhagia. **Methods**: The cases included represented patients of more than 45 years, with persistent bleeding, from 2 gynecological hospitals (one public and one private), during one year, that were submitted to hysteroscopy for clarifying the diagnostic. The hysteroscopic endometrium descriptions were categorized as: atrophy, normal, simple or suspect hypertrophy, polyp, and adenocarcinoma, and they were compared to the pathological exam results. **Results**: The descriptions were distributed among the categories: atrophy (8 cases), simple hypertrophy (17), suspect hypertrophy (3), polypoid (5), endometrial cancer (2) or normal (4). The correlation to pathological results was good, with only 14% of hysteroscopic underestimation of lesions. The sensitivity according to type of pathology, was 50 to 100%, specificity between 84% - 100%. **Conclusion**: Hysteroscopy is better than "blind" curretage in clarifying peri-menopausal hemorrhagic endometrial pathology. **Key words**: PERIMENOPAUSAL BLEEDING, ENDOMETRIAL CANCER, HYSTEROSCOPY

Sângerările perimenopauzale sunt acuze ginecologice frecvente în cadrul consultaţiilor, şi duc uneori la tratamente agresive, sau inadecvate. Scopul diverselor metode de investigare a acestor cazuri (ecografia, histeroscopia, chiuretajul biopsic) este de a exclude patologii severe endometriale (hiperplaziile atipice, sau cancerul endometrial) sau situaţii recidivante.

Histeroscopia, prin examinarea directă a cavităţii endometriale, reprezintă o metodă endoscopică cu multe avantaje, cu invazivitate minimă, utilizată tot mai mult pentru explorarea acestor patologii. Progresele tehnice permit acum explorarea ambulatorie, cu anestezie şi disconfort minime.

Persistă discuţii despre sensibilitatea şi specificitatea metodei faţă de alte explorări. Pe de o parte, evoluţia ecografiei endovaginale (caracteristicile tehnice ale aparatelor, apariţia ecografiei cu contrast lichidian), pe de altă parte accesul la metode mai sofisticate, aduc rezultate bune şi foarte bune, necesitând o reevaluare permanentă a histeroscopiei.

Din aceste motive am considerat util un studiu efectuat în 2 servicii de specialitate din Iaşi, din care unul ambulator, asupra histeroscopiilor ce s-au adresat unor cazuri cu hemoragie genitală perimenopauzală.

MATERIAL ŞI METODĂ

Studiul s-a efectuat pe parcursul unui an, într-o unitate clinică de stat (Spitalul de Obstetrică Ginecologie Elena Doamna - Iaşi), şi una ambulatorie (Centrul Medical Avicena - Iaşi). Echipamentul utilizat a fost reprezentat de sisteme de histeroscopie Olympus®.

Criteriile de includere în studiu au cuprins :

- paciente peste 45 ani ;
- ultimul ciclu normal în urmă cu peste 6 luni ;
- efectuarea unei histeroscopii diagnostice cu prelevare de fragmente tisulare endometriale (prin biopsie cu chiureta sau cu instrumentarul specific histeroscopic).

Clasificarea imaginilor histeroscopice s-a făcut în :

- endometru atrofic ;
- endometru normal ;
- hipertrofie simplă ;
- hipertrofie suspectă ;
- leziuni polipoide ;
- adenocarcinom.

Datele au fost interpretate folosind metode statistice uzuale, evaluând :

- distribuţia procentuală a leziunilor ;
- coeficientul de corelaţie histeroscopie - anatomie patologică ;
- sensibilitatea şi specificitatea faţă de leziunile descrise.

REZULTATE

Din cele 35 cazuri analizate (21 provenite de la unitatea clinică, 14 de la centrul medical ambulator), s-au remarcat următoarele date :

- Vârsta pacientelor a fost cuprinsă între 45-65 ani, cu mediana de 51 ani

- Aspectele tehnice legate de procedură au fost similare în cele 2 centre, cu o pondere mai mare a anesteziei locale pericervicale asociate la pacientele din centrul medical ambulator.

- Aspectele histeroscopice au cuprins :

- endometru atrofic 8 cazuri (23%)
- endometru normal 4 cazuri (12%)
- hipertrofie simplă endometrială 17 cazuri (48%)
- hipertrofie cu aspecte suspecte (proliferare anarhică, vascularizaţie de tip tirbuşon) 3 cazuri (8%)
- polipi endometriali 5 cazuri (14%)- unul asociat cu hipertrofie simplă
- adenocarcinom endometrial 2 cazuri (6%)

- Corelaţia descrierii histeroscopice cu rezultatul anatomo-patologic al biopsiei sau piesei operatorii a confirmat categoria histeroscopică în 29 cazuri, dintre care 18 cazuri au avut concordanţă deplină, iar 11 au fost supraestimate histeroscopic. Doar în 6 cazuri, leziunea a fost considerată mai puţin gravă, dar oricum s-a recoltat biopsie (reprezentând 17%)

- Sensibilitatea a fost diferită, în funcţie de patologie : 100% pentru atrofie şi cancerul de endometru, 77% pentru hipertrofii simple, şi 50% la hipertrofiile suspecte. Specificitatea după tipul de patologie a fost de 100% la cancer, 82% la atrofii, 84% la hipertrofii simple şi 96% la cele complexe.

In cazul polipilor endometriali, diagnosticul a fost cert prin histeroscopie ; totodată, s-a efectuat extragerea polipilor prin chiuretaj direcţionat sau cu pensa, cu rezultate pozitive în cel mult 2 intervenţii.

DISCUŢII

Sângerările în perioada perimenopauzală reprezintă o importantă problemă de sănătate, prin patologiile premaligne sau maligne pe care le pot masca. Valoarea metodelor de diagnostic ale acestor cazuri este heterogenă :

- chiuretajul biopsic orb poate rata până la 40-90% din polipi (1), şi are o sensibilitate scăzută în detectarea patologiei endometriale (2) ;
- citologia endometrială prin aspira-

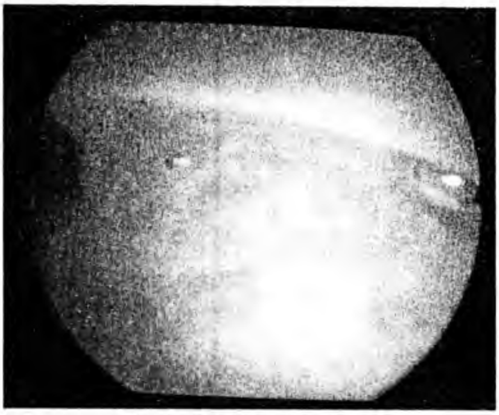


Fig. 1. Endometru normal

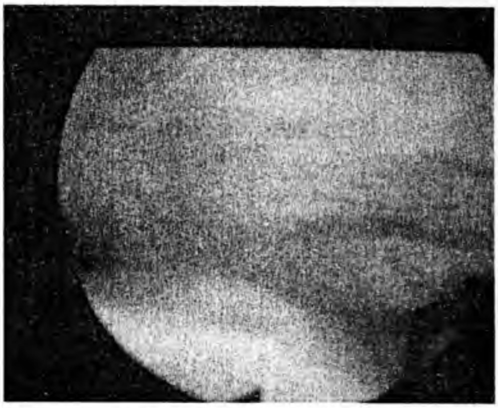


Fig. 2. Hipertrofie simplă

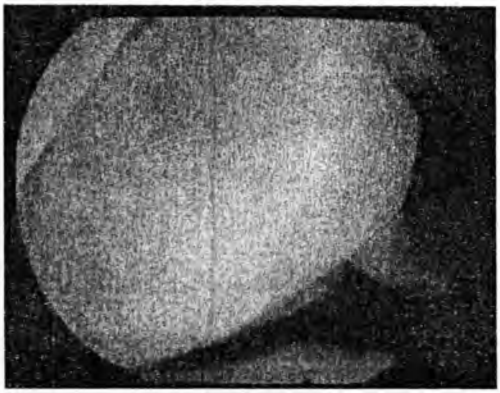


Fig. 3. Polip endometrial

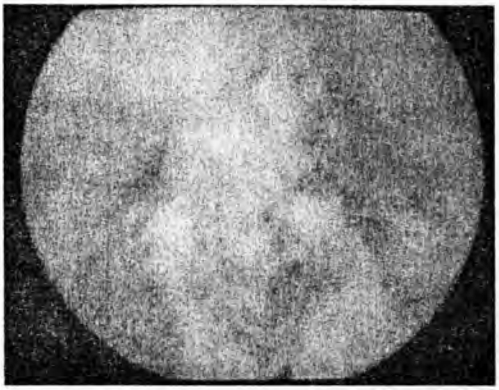


Fig. 4. Adenocarcinom endometrial

ție, și ecografia cu sondă vaginală au sensibilități bune pentru cancerul endometrial (95% pentru Zorlu (3) în cazul aspirației, și 84% pentru ecografie (4)) dar specificitatea este mică;

- histeroscopia are o sensibilitate foarte bună (100% în studiul nostru, 96-100% în literatură (2,5)) pentru cancerul de endometru. De asemenea, pentru polipi și atrofie, sensibilitatea histeroscopiei o depășește pe cea a metodelor concurente, dar mai puțin pentru hipertrofii (în special privind tipul de hipertrofie- echivalată de noi cu hiperplazia, ca termen anatomo-patologic) (6).

Specificitatea remarcabilă a histeroscopiei pentru patologiile studiate, descrisă și de alți autori, subliniază rolul histeroscopiei de a ajuta la clarificarea normalului (6).

In final, așa cum recomandă și alți autori (7,8), histeroscopia este un element de diagnostic esențial în patologia manifestată prin metroragii perimenopauzale, și este justificată extinderea utilizării ei în serviciile de specialitate, inclusiv din România

BIBLIOGRAFIE

1. Stovall TG, Solomon SK, Ling FW. Endometrial sampling prior to hysterectomy. *Obstet Gynecol* 1989; 73: 405-409.

2. Jennings JC. Abnormal uterine bleeding. *Med Clin North Am* 1995 ; 79 : 1357-1376.
3. Zorlu CG, Cobanoglu O, Isik AZ et al. Accuracy of pipelle endometrial sampling in endometrial carcinoma. *Gynecologic Obstet Investigation* 1994 ; 38 : 272-275.
4. Garuti G, Sambruni I, Cellani F et al. Hysteroscopy and transvaginal ultrasonography in postmenopausal women with uterine bleeding. *Int J Gynaecol Obstet* 1999 ; 65 : 25-33.
5. Salmaggi P, Costanza L, Bonaventura A, Ciminelli C. Echography and hysteroscopy- 2 diagnostic techniques compared in the identification of endometrial lesions in the menopause. *Minerva Gynecol* 1997 ; 49 : 25-29.
6. Clark TJ, Voit D, Gupta JK et al. Accuracy of hysteroscopy in the diagnosis of endometrial cancer and hyperplasia. A systematic quantitative review. *JAMA* 2002 ; 288 : 1610-1621.
7. Elewa AM, Abd El Karim MA, Saad SA et al. Correlation of vaginal ultrasound and hysteroscopy with endometrial histopathology in postmenopausal women. *Middle East Fertil Soc J* 2001 ; 6 : 26-33.
8. Wong KL, Luk AY, Wong LC, Tang S. Findings in women with postmenopausal bleeding investigated with hysteroscopy. *J Obstet Gynecol* 2001 ; 21 : 392-395

NOUTĂŢI

TroVax® - IMUNOTERAPIA ŞI CANCERUL COLO-RECTAL

TroVax®este un vaccin anticancer care se află în stadiu de cercetare clinică, ţinta sa fiind antigenul tumoral 5T4 exprimat într-un număr mare de tumori maligne solide, existenţa sa fiind corelată cu un prognostic nefavorabil. Vaccinul constă într-un sistem de transfer genic pox virus, MVA, (Modified Vaccinia Ankara) care livrează gena pentru 5T4 stimulând sistemul imunitar să producă un răspuns imun anti 5T4. MVA este cunoscut ca fiind capabil să inducă o distrugere a toleranţei la autoantigenele exprimate de vector. Prezenţa 5T4 cu specificitate crescută pentru tumorile maligne îl face un candidat ideal pentru imunoterapie. O simplă inoculare de TroVax®induce un răspuns imunologic sistemic anti 5T4 proiectat să distrugă procesul proliferativ malign prin moarte celulară anticorp şi celular mediată. În cancerul colo-rectal 5T4 este exprimat în aproximativ 85% din cazuri impunând necesitatea unei evaluări a indicaţiei administrării de TroVax® în cancerul colo-rectal.. Un trial de fază II sponsorizat de Cancer Research UK, încheiat în martie 2005, în care a fost utilizată combinaţia TroVax®-irinotecan/5-fluorouracil/oxaliplatin la pacienţi diagnosticaţi cu cancer colo-rectal metastatic a demonstrat că toţi pacienţii care exprimau acest antigen au prezentat un rezultat favorabil la administrarea noului protocol terapeutic (Kaufman HL. Integrating bench with bedside : The role of vaccine therapy in the treatment of solid tumors. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 659-661).

Elena Dajbog

REEVALUAREA HEMOCULTURII STANDARD ÎN PEDIATRIE

Schimbările survenite în etiologia infecţiilor sistemice au început să pună sub semnul întrebării utilitatea folosirii de rutină a setului standard de hemoculturi (un flacon aerob şi unul anaerob). Gene A et al au arătat că folosirea a 2 flacoane aerobe şi doar în cazuri selecţionate (afecţiuni intraabdominale, infecţii orale, neutropenii, celulite, muşcătură de om) a flaconului anaerob, a dus la creşterea cu 6% a izolării bacteriilor cu semnificaţie clinică. Aceste reguli ar trebui aplicate şi în cazul copiilor, la care cantitatea de sânge ce poate fi recoltată este mai mică (Gene A, Palacin E, Garcia JJ, Munoz-Almagro C. Value of anaerobic blood cultures in pediatrics. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005 ; 24 (1) : 47-50).

Carmen Pînzaru

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2005 - vol. 109, nr. 4

CANCERE PRIMARE METACRONE LA NIVELUL COLONULUI ŞI STOMACULUI

Cătălina Pricop[1], L.P. Lefter[1,2], V. Scripcariu[1,2], M. Danciu[3], Daniela Buleu[4], Cr. Dragomir[1,2]
Spitalul Universitar "Sf. Spiridon" Iaşi
1 Clinica a III-a Chirurgicală
2 Centrul de Cercetare în Chirurgie Oncologică şi Training în Chirurgia Generală
3 Departamentul de Patologie
4 Departamentul de Imagistică

METACHRONOUS PRIMARY CANCERS OF THE COLON AND STOMACH (Abstract): We report herein a case of 69 years old woman who, in the course of 11 years, developed two cancers: carcinoma of the colon fistulized in duodenum and adenocarcinoma of the stomach. No polyposis has been found. This patient successfully underwent a right hemicolectomy with pancreaticoduodenectomy (Traverso-Longmire procedure). A decade later, she suffered a total gastrectomy with distal pancreatectomy for gastric adenocarcinoma. The patient made an uneventful postoperative recovery. Although patients with primary multiple cancers are not common, it is nonetheless important for clinicians to consider the possibility of metachronous cancers in patients who were treated for a primary malignant tumor. **Key words**: CANCER, COLON, GASTRIC, PANCREATICODUODENECTOMY

Prezentul articol dezbate un caz clinic deosebit, o pacientă care dezvoltă două neoplazii - la un interval de 11 ani - pe segmente diferite ale tubului digestiv (colon şi respectiv stomac), în absenţa unei polipoze gastro-intestinale.

PREZENTAREA CAZULUI

Pacienta A.V.M., în vârstă de 69 ani, din mediul rural, agricultoare, se internează în Clinica a III-a Chirurgie a Spitalului "Sf. Spiridon" Iaşi, în luna martie 2005, prezentând dureri epigastrice, greţuri, vărsături alimentare şi scădere ponderală (7 kg în 2 luni).

Antecedentele personale patologice semnalează în urmă cu 11 ani o hemicolectomie dreaptă cu duodenopancreatectomie cefalică (DPC) Traverso-Longmire şi colecistectomie tactică cu anastomoze: pancreatico-gastrică, gastro-jejunală termino-terminală, coledoco-jejunală termino-laterală şi ileo-transversoanastomoză latero-laterală pentru un neoplasm de colon ascendent fistulizat în duoden (fig. 1).

Anamneza relevă o urmărire regulată a pacientei după intervenţia chirurgicală, timp de 5 ani, examenul clinic şi investigaţiile paraclinice fiind negative. Antecedentele heredo-colaterale (AHC) ale bolnavei nu evidenţiază aspecte semnificative pentru patologia actuală.

Examenul clinic pe aparate şi sisteme evidenţiază paloarea tegumentelor şi mucoaselor. Biologia evidenţiază anemie: Hb = 9 g%, Ht = 30,6%, eritrocite = 4,6 mil/mmc. Ecografia abdominală arată în hipocondrul stâng o imagine în „cocardă" şi adenopatie de vecinătate cu un diametru de 1,5 cm.

Investigaţiile se completează cu tranzitul baritat eso-gastro-jejunal care descoperă un neoplasm vegetant infiltrativ şi ulcerat, cu nişă voluminoasă la unghiul micii curburi a

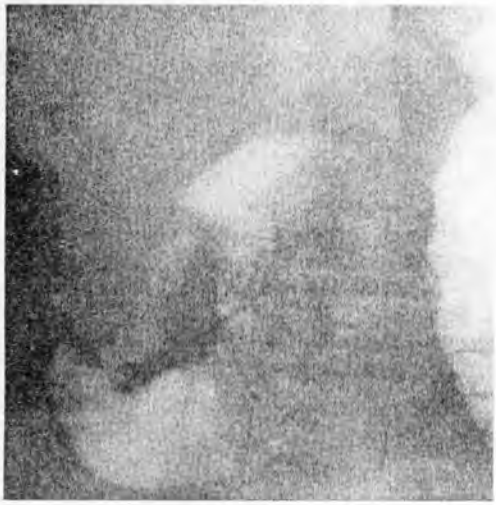


Fig. 1. Clismă baritată demonstrând fistula coloduodenală. Defect de umplere circular, delimitând un istm cu lungimea de aproximativ 10 cm, îngust, cu pereţi rigizi şi anfractuoşi, localizat la nivelul colonului ascendent, de la nivelul cecului până la nivelul unghiului hepatic al colonului (aspect de stenoză neregulată). Substanţa de contrast părăseşte colonul la nivelul unghiului hepatic şi opacifiază a doua porţiune a duodenului (sugerând un neoplasm infiltrativ stenozant al colonului ascendent dezvoltat „în virolă", cu fistulă colo-duodenală)

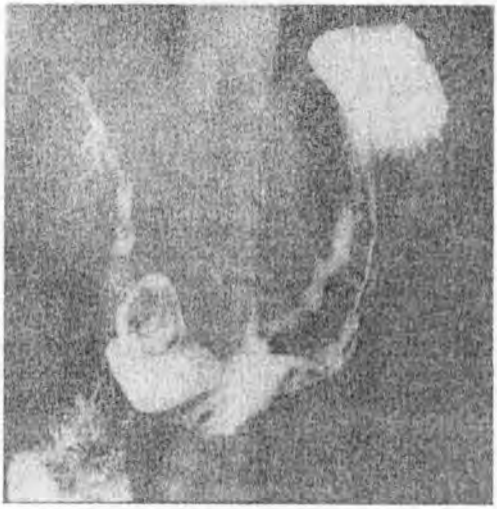


Fig. 2. Tranzit baritat eso-gastro-jejunal evidenţiind cancerul gastric. Imagine de nişă voluminoasă, cu contur neregulat, semicirculară, ce nu proemină din conturul gastric, localizată la nivelul micii curburi gastrice, în porţiunea verticală, unghiul gastric şi porţiunea orizontală, cu evidenţierea pintenelui neoplazic Haudeck la extremitatea inferioară a nişei. Nişa, neregulată, se găseşte în interiorul unei imagini lacunare voluminoase, fără pliuri de mucoasă (aspect de nişă încastrată sugerând un neoplasm infiltrativ, vegetant şi ulcerat al micii curburi gastrice). Anastomoză bilio-digestivă permeabilă.

stomacului şi a versanţilor săi şi permeabilitatea anastomozei bilio-digestive (fig. 2).

Pentru precizarea diagnosticului se efectuează endoscopie digestivă superioară care evidenţiază la nivelul stomacului o formaţiune vegetantă şi ulcerată care se întinde de la mica curbură, unghiul gastric, până în apropierea pilorului, cuprinzând ambele feţe ale stomacului şi care sângeră spontan la atingerea cu endoscopul. Se biopsiază tumora.

Evaluarea extinderii loco-regionale se efectuează prin examen computer tomografic (CT) abdominal cu substanţă de contrast care evidenţiază :

- leziune ulcero-vegetantă situată pe mica curbură gastrică, cu extensie pe ambele feţe ale stomacului, predominant la nivelul peretelui posterior ;
- conturul extern al stomacului este net, cu excepţia unei zone unde leziunea gastrică nu are plan de separaţie faţă de pancreas ;
- adenopatie cu diametrul de 2 cm, situată la nivelul micii curburi gastrice ;
- prezenţa substanţei de contrast (gastrografin) în căile biliare demonstrează o anastomoză bilio-digestivă permeabilă.

Datele anamnestice, examenul clinic şi imagistica complexă alături de rezultatul examenului anatomo-patologic (adenocarcinom diferenţiat de tip intestinal) stabilesc diagnosticul de neoplasm gastric (T3N1M0) pentru care se practică gastrectomie totală cu splenectomie şi totalizarea pancreatectomiei.

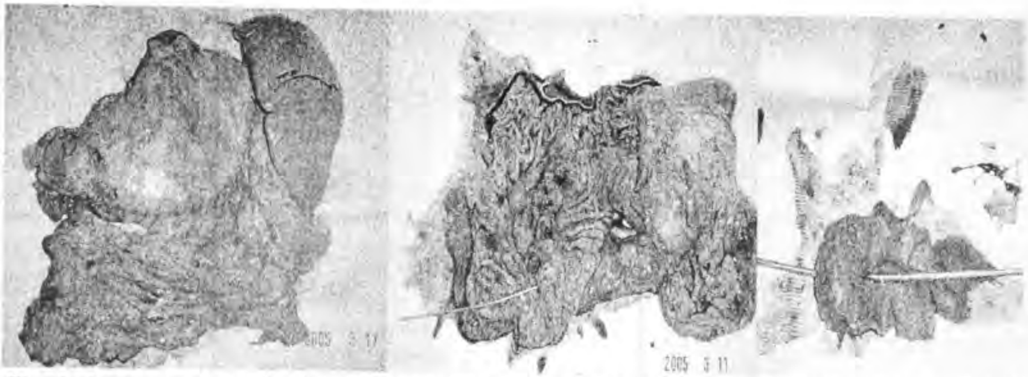


Fig. 3. Aspect macroscopic al tumorii gastrice. Piesa de rezecţie : fragment tisular gastric conţinând tumora şi anastomoza gastro-pancreatică permeabilă

Având in vedere dificultatea intervenţiei chirurgicale (abdomen operat, cu multiple aderenţe, rezecţie gastrică la pacientă cu DPC cu anastomoză gastro-pancreatică) vom insista cu câteva detalii de tehnică operatorie.

La explorarea cavităţii peritoneale se descoperă o zonă indurată pe porţiunea verticală a micii curburi ; nu se decelează leziuni secundare. Retrogastric se evidenţiază anastomoza pancreato-antrală de la intervenţia precedentă ; se secţionează jejunul la câţiva cm distal faţă de linia de sutură şi se închide cu stapler-ul. Retroantral se pune în evidenţă vena portă şi confluentul spleno-mezenteric care se eliberează de pancreas, cu ligatura vaselor pancreatice. Se ligaturează apoi artera splenică la origine, se secţionează ligamentul spleno-renal şi se luxează splina, corpul şi coada pancreasului, cu secţionarea inserţiei mezocolonului transvers. Se ligaturează şi se secţionează vena splenică în apropierea confluenţei sale cu vena mezenterică inferioară.

Se eliberează marea curbură până la hiatusul esofagian şi se secţionează esofagul abdominal. Se îndepărtează piesa formată din esofagul abdominal, stomac, câţiva cm de jejun cu linia de sutură piloro-jejunală, micul şi marele epiplon, splina, coada şi corpul pancreasului, cu anastomoză cu antrul gastric (fig. 3). Intervenţia se finalizează cu refacerea circuitului digestiv printr-o anastomoză eso-jejunală termino-terminală pe ansă în "Y".

Evoluţia post-operatorie este simplă, cu menţinerea sub control a valorilor glicemiei prin introducerea insulinoterapiei.

Examenul anatomo-patologic al piesei de rezecţie confirmă biopsia - adenocarcinom gastric cu zone slab diferenţiate, ulcerat, infiltrativ în toată grosimea peretelui, fără penetrarea seroasei ; mucoasa restantă prezintă aspecte de metaplazie intestinală incompletă ; patru dintre ganglionii examinaţi au metastaze de adenocarcinom (pT2N1M0).

DISCUŢII ŞI CONCLUZII

Particularitatea cazului este reprezentată de o patologie rar întâlnită - cea a cancerelor primare metacrone multiple la nivelul tubului digestiv.

Majoritatea cazurilor prezentate în literatură (1,2) sunt asociate cu leziuni polipozice ale tubului digestiv. Dezvoltarea neoplaziilor metacrone s-a făcut în absenţa unei polipoze adenomatoase familiale (obiectivată prin explorarea endoscopică digestivă a bolnavei). De asemenea, din AHC rezultă faptul că pacienta nu are în familie rude cu neoplazii, excluzându-se astfel o eventuală apartenenţă la sindromul Lynch II (3).

De menţionat este şi perioada lungă de supravieţuire a pacientei, între prima neoplazie local avansată (cancer de colon ascendent fistulizat în duoden) şi cea de-a doua (cancer gastric), existând un interval „free of disease" de 11 ani, în absenţa unui tratament adjuvant radio şi/sau chimioterapic.

Evidenţierea metaplaziei intestinale a mucoasei gastrice perilezionale evocă datele din literatură care citează metaplazia intestinală ca leziune precanceroasă. Se consideră că celulele de tip intestinal ce înlocuiesc mucoasa gastrică acţionează prin secreţie enzimatică, în special prin sulfomucină (4). Datorită rarităţii afecţiunii, studiile din literatură care prezintă pacienţi cu cancere multiple metacrone nu au evidenţiat un posibil mecanism etiopatogenic comun al respectivelor neoplazii (5,6,7).

Tratamentul neoplaziei iniţiale - cancerul de colon ascendent, a necesitat o abordare chirurgicală particulară datorită extensiei locale a tumorii (fistulizarea în duoden), abordare dificilă atât prin extinderea intervenţiei, cât şi prin problemele puse de refacerea continuităţii digestive. Astfel, hemicolectomia dreaptă a fost completată cu o DPC tip Traverso-Longmire.

Tehnic, acest tip de DPC se referă la conservarea antrului şi pilorului, împreună cu suportul neurovascular aferent; caracteristic acestui tip de reconstrucţie este gastro-jejunoanastomoza termino-terminală şi anastomoza gastropancreatică, care au fost completate cu anastomoză coledoco-jejunală latero-laterală şi ileo-transverso-anastomoză latero-laterală (fig. 4).

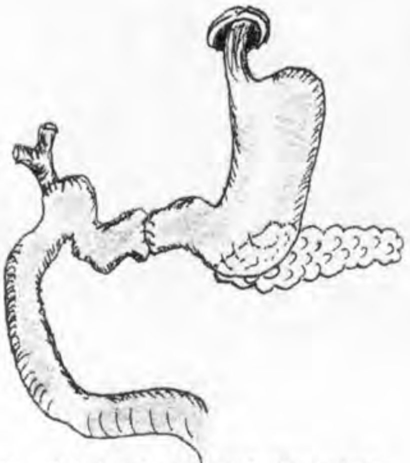


Fig. 4. Schemă anatomică. Prezentare schematică a reconstrucţiei digestive realizată la momentul primei intervenţii

Intenţia de radicalitate a impus totalizarea pancreatectomiei şi splenectomie; refacerea continuităţii circuitului digestiv s-a realizat printr-o anastomoză eso-jejunală termino-terminală pe ansă în "Y". Comparativ cu DPC tip Whipple, mai des utilizată, care presupune ridicarea monobloc a capului pancreasului, duodenului, porţiunii distale a stomacului, CBP distale şi a colecistului, DPC tip Traverso-Longmire are avantajul că asigură prezervarea barajului piloric, cu o digestie mai fiziologică, cu efecte pozitive asupra statusului nutriţional al pacientului (8,9).

Dezvoltarea cancerului gastric la un interval de 11 ani de la prima neoplazie, fără leziuni secundare decelabile, a impus realizarea unei gastrectomii totale. Intenţia de radicalitate a impus totalizarea pancreatectomiei şi splenectomia; refacerea continuităţii circuitului digestiv s-a realizat printr-o anastomoză eso-jejunală termino-terminală pe ansă în "Y".

Pacienta a prezentat o evoluţie favorabilă, cu o atentă echilibrare şi supraveghere ulterioară a diabetului secundar instalat.

BIBLIOGRAFIE

1. Schachter PP, Alfie M, Leukemovich P, Horowitz A, Ayalon A. Total proctocolectomy, pancreaticoduodenectomy and total gastrectomy for multiple carcinomas in a patient with familial adenomatous polyposis. *Isr J Med Sci* 1994; 30 (11): 830-832.

2. Mukai M, Makuuchi H, Mukohyama S et al. Quintuple carcinomas with metachronous triple cancer of the esophagus, kidney, and colonic conduit following synchronous double cancer of the stomach and duodenum. *Oncol Rep* 2001 ; 8 (1) : 111-114.
3. Sheng JQ, Li SR, Zhang H. Clinical phenotype and prevalence of hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome in Chinese population. *World J Gastroenterol* 2005 ; 11 (10) : 1481-1488.
4. Morson BC. Intestinal metaplasia of gastric mucosa. *Br J Cancer* 1995 ; 9 : 356-362.
5. Planells Roig MV, Garcia Espinosa R, Morcillo Rodenas R, Rodero Rodero D. Synchronous or metachronous extragastric neoplasms associated with gastric neoplasia. Common pathogenesis of gastric intestinal and colonic carcinoma? *Rev Esp Enferm Dig* 1990 ; 78 (6) : 373-375.
6. Oncel M, Kurt N, Altuntas YE, Ozturk S, Ozdemir N, Bahadir I. A patient with metachronous gastric, colonic, and thyroid cancers : a case report. *Int Surg* 2003 ; 88 (1) : 1-5.
7. Joshi SN, Gardner JD. Gastrin and colon cancer : an unifying hypothesis. *Dig Dis* 1996 ; 14 (6) : 334-344.
8. Wagner M, Friess H, Buchler MW. Conservative versus radical resections of pancreas. *Pancreatic Cancer*, Ed. 1996, 248-270.
9. Mosca F, Giulianotti PC. Longterm survival in pancreatic cancer : pylorus preserving versus Whipple pancreatoduodenectomy. *Surg* 1997 ; 44 : 1536-1545.

NOUTĂŢI

COMPOZIŢIA LAPTELUI UMAN ÎN ACIZI GRAŞI ESTE ASOCIATĂ CU DEZVOLTAREA DERMATITEI ATOPICE LA SUGAR

Acizii graşi din laptele uman au proprietăţi imunomodulatorii legate de dezvoltarea bolii atopice. Mamele cu boală atopică au fost selectate la sfârşitul sarcinii. Au fost colectate probe de lapte uman şi din alimentele folosite de mame la vârsta sugarului de o lună. Sugarii au fost examinaţi clinic, iar dermatita atopică a fost diagnosticată la o lună, 3 luni, 6 luni şi 12 luni. 13 dintre cei 34 sugari (38%) au fost diagnosticaţi cu dermatită atopică în cursul primului an de viaţă. Au fost comparaţi sugarii care au prezentat dermatită atopică cu cei fără dermatită atopică. Specific, laptele uman consumat de sugarii cu dermatită atopică conţinea mai mult acid stearic (8,9% din totalul de acizi graşi) comparativ cu cei fără dermatită atopică (7,1%). Laptele uman bogat în acizi graşi saturaţi poate fi un factor de risc pentru dermatită atopică la sugar (Hoppu U, Rinne M, Lampi AM, Isolauri E. Breast Milk Fatty Acid Composition Is Associated with Development of Atopic Dermatitis. *Infant J Ped Gastroenterol Nutr* 2005 ; 41 (3) : 335-338).

Dana Anton

INFLUENŢA SURSEI DE FOTOACTIVARE ASUPRA MODIFICĂRILOR COLORISTICE ALE COMPOZITELOR

Studiul a evaluat modificările coloristice survenite după doi ani, în cazul compozitului hibrid Clearfil AP-X, fotoactivat cu ajutorul a trei surse diferite : lumină halogenă convenţională, lumină halogenă de intensitate mare, plasmă şi LED. Eşantioanele fotoactivate utilizând sursa cu plasmă au suferit schimbări de culoare semnificativ mai mari decât eşantioanele polimerizate cu ajutorul celorlate surse, iar modificările de culoare au fost evidente vizual chiar şi pentru evaluatorii neexperimentaţi. Eşantioanele fotoactivate cu sursa halogenă de intensitate mare au prezentat cele mai reduse modificări. Rezultatele acestui studiu sugerează că materialele compozite se modifică din punct de vedere coloristic în timp, iar amploarea modificărilor este dependentă de tipul sursei de fotoactivare (Usumez A, Ozturk N, Ozturk B. Two-year color changes of light-cured composites : influence of different light-curing units. *J Oper Dent* 2005 ; 30 (5) : 655-660).

Gianina Iovan

CHIRURGIE

CAZURI CLINICE

FRACTURĂ DE STRES A SESAMOIDULUI TARSIAN PREZENTARE DE CAZ

O. Alexa, I. Popia
Universitatea de Medicină şi Farmacie Iaşi
Facultatea de Medicină
Disciplina de Ortopedie-Traumatologie

STRESS FRACTURE OF THE INTERNAL SESAMOID BONE OF THE FIRST METATARSOPHALANGEAL JOINT. CASE REPORT (Abstract): We present the case of a fourty-two year old truck driver without a major trauma history who was diagnosed in our unit as having a stress fracture of the first metatarsophalangeal joint medial sesamoid bone. Conservative treatment consisting of 30 day imobilisation was our treatment choice. The result was very good and at six month follow-up the patient had no complains. We have searched for other opinions but there is a paucity of published literature on the injuries of the lesser toe sesamoids of the foot. The literature review revealed different types of treatment such as: conservative treatment, internal fixation of the sesamoid fracture (screw fixation), reduction of weight-bearing pressure on the affected sesamoid, ice massage or sesamoidectomy. Due to the fact that the different conclusions are based on very few cases, it is no possible to conclude about optimal treatment. **Key words**: SESAMOID FRACTURES

Sesamoidele sunt oase mici ce se dezvoltă în interiorul unor tendoane care exercită presiune asupra suprafeţelor osoase peste care alunecă. Se găsesc mai des la bărbat decît la femeie şi mai ales la indivizii cu activitate musculară intensă. Sesamoidele sunt învelite pe toată suprafaţa lor de ţesutul conjunctiv fibros care înconjoară tendonul respectiv, cu excepţia feţei ce alunecă pe planul osos, care este articulară (1).

Există două tipuri de sesamoide: unele se găsesc în jurul unor articulaţii iar altele în interiorul unor tendoane ce alunecă peste oase.

Sesamoidele periarticulare se găsesc în special la mînă şi la picior, pe faţa palmară. respectiv plantară. La membrul superior există constant două sesamoide (extern şi intern) la nivelul articulaţiei metacarpofalangiene (MCF) a policelui şi inconstant, la nivelul articulaţiilor MCF ale degetelor 2,3,4,5 sau la nivelul articulaţiilor interfalangiene. La membrul inferior în tendonul quadricepsului se găseşte rotula care este cel mai mare os sesamoid. Mai există constant două sesamoide (extern şi intern) la nivelul articulaţiei MCF a halucelui, dând inserţie tuturor celor 3 muşchi ai lojei plantare interne.

Sesamoidele care nu sunt vecine articulaţiilor sunt inconstante şi apar ca oase de obicei la vârsta adultă: în tendonul lungului peronier lateral, unde acesta alunecă pe faţa inferioară a cuboidului; în tendonul gambierului anterior, unde acesta alunecă peste primul cuneiform; în tendonul gemenului extern, în spatele condilului femural extern; în psoas şi iliac, acolo unde aceştia alunecă peste ilion şi pubis; în tendonul mijlociului fesier, unde acesta alunecă peste marele trohanter; în tendoanele ce alunecă în jurul celor două maleole.

Fracturile sesamoidelor sunt leziuni rare ce apar fie în urma unor traumatisme locale, fie ca fracturi de oboseală fiind consecinţa unor eforturi fizice prelungite. Prezentăm în continuare un caz de fractură a sesamoidelor identificat în serviciul nostru în 2005.

CAZ CLINIC

La consult se prezintă un pacient de 42 de ani pentru dureri la nivelul articulaţiei metatarso-falangiene a halucelui drept. Pacientul este şofer profesionist şi relatează că în ultima perioadă a condus excesiv. Nu a putut relata istoricul unui traumatism important recent. Examenul local relevă mers şchiopătat şi durere la nivelul plantei la mers. La palparea feţei plantare a articulaţiei metatarso-falangiene a halucelui drept pacientul acuză durere vie, localizată la acest nivel. S-a efectuat radiografia antepiciorului şi s-a constatat existenţa unei fracturi a sesamoidului intern (fig. 1.). Pe baza lipsei traumatismului important din antecedente aceasta a fost considerată fractură de stress. Tratamentul a constat în imobilizarea în aparat gipsat gambopodal pentru 30 de zile. După suprimarea imobilizării pacientul a reluat mersul şi la controlul efectuat la 6 luni nu mai prezenta dureri la mers.

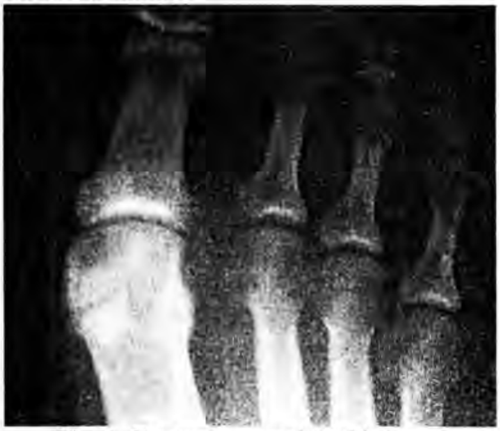


Fig. 1. Fractura sesamoidului intern al articulaţiei matatarso-falangiene drepte

DISCUŢII

În literatură există foarte puţine publicaţii referitoare la fractura sesamoidelor deoarece aceasta este o leziune rară iar forma izolată este excepţională. Căutarea noastră într-o bază de date medicale (Mednet) pe baza termenului „sesamoid fractures" a relevat doar 6 articole însumând 10 cazuri. Kiter (2) prezintă un caz de fractură de stress a sesamoidului intern de la nivelul celei de-a cincea articulaţii metatarso-falangiene. Tratamentul a fost conservator şi rezultatele au fost bune după doi ani de urmărire. Mittlmeier (3) este de acord că fracturile sesamoidelor pot beneficia de tratament conservator. Good (4) observă o fractură a sesamoidului intern a primei articulaţii metatarso-falangiene în contextul unui traumatism major la care s-au asociat: luxaţia articulaţiei metatarso-falangiene, ruperea abductorului halucelui, ruperea ligamentului intersesamoid. Tratamentul a fost chirurgical şi a constat în reparaţia primară a leziunilor prin intermediul unui abord intern. Faţă de fractura sesamoidului conduita a fost de excizie a acestuia. Christiaans (5) descoperă o fractură de stres a sesamoidului intern al primei articulaţii metatarso-falangiene. Tratamentul iniţial a fost conservator dar s-a dovedit ineficace deoarece durerile au persistat. A doua etapă a tratamentului a constat în infiltraţii locale cu anestezic şi antiinflamator dar rezultatul acestora nu este de durată. În aceste condiţii autorul recomandă osteosinteza care are indicaţii la sportivi de performanţă. Biedert (6) prezintă o serie de 5 fracturi ale oaselor sesamoide apărute la atleţi. În toate cazurile tratamentul conservator nu a fost eficient şi rezultate bune s-au obţinut numai după excizia fragmentelor. Riley (7) este adeptul osteosintezei şi prezintă un caz tratat prin fixare internă cu rezultate foarte bune.

În concluzie tratamentul fracturilor sesamoidelor plantare este controversat. Posibilităţile terapeutice sunt reprezentate de:

tratamentul conservator (imobilizare), osteosinteză sau excizia fragmentelor. Nu există în literatură studii bazate pe serii suficient de mari pentru a înclina balanţa în favoarea unui anume tip de tratament. Noi optăm pentru tratament conservator atunci când deplasarea este mică şi tratament chirurgical (excizie) atunci când deplasarea este importantă şi există posibilitatea să persiste dureri la mers.

BIBLIOGRAFIE

1. *** *Gray's Anatomy. The Anatomical Basis of Clinical Practice.* 39th ed. Stranding S editor. Edinburgh : Elsiever Churchill Livingstone, 2005.
2. Kiter E, Demirkan F, Kilic BA, Erkula G. Stress fracture of the fifth metatarsophalangeal sesamoid bone : a case report. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2002 ; 36 (5) : 449-450.
3. Mittlmeier T, Haar P. Sesamoid and toe fractures. *Injury* 2004 ; 35 Suppl 2 : 87-97.
4. Good JJ, Weinfeld GD, Yu GV. Fracture-dislocation of the first metatarsophalangeal joint : open reduction through a medial incisional approach. *J Foot Ankle Surg* 2001 ; 40 (5) : 311-317.
5. Christiaans I, Stapper G, Backx FJ. A long-distance runner with a painful sesamoid bone in the forefoot. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2004 ; 148 (32) : 1594-1598.
6. Biedert R, Hintermann B. Stress fractures of the medial great toe sesamoids in athletes. *Foot Ankle Int* 2003 Feb ; 24(2) : 137-141.
7. Riley J, Selner M, Internal fixation of a displaced tibial sesamoid fracture. *J Am Pediatr Med Assoc* 2001 ; 91 (10) : 536-539.

NOUTĂŢI

MODIFICĂRI ALE MOLECULELOR DE ADEZIUNE SOLUBILE DIN FLUIDUL CREVICULAR GINGIVAL, SECUNDARE EFECTUĂRII UNOR TEHNICI DE CHIRURGIE PARODONTALA

Inflamaţia ţesuturilor parodontale din timpul vindecării plăgii postchirurgicale este mediată de molecule de adeziune de pe suprafaţa celulară. Deşi au fost identificate forme solubile ale acestor antigene şi s-a demonstrat importanţa lor în fenomenele imunoregulatoare, rolul lor în reparaţia şi regenerarea parodontală nu a fost cercetat. Autorii studiului au examinat prezenţa şi modificările moleculei de adeziune intercelulară (sICAM-1 ; CD54) şi ale antigenului asociat funcţiei limfocitare (sLFA-3 ; CD58) din fluidul crevicular, după efectuarea diverselor tehnici de chirurgie parodontală (regenerare tisulară ghidată, tehnica convenţională cu lambou, alungire coronară). Postchirurgical, pentru toate tehnicile aplicate, s-a constatat o creştere marcată a volumului de lichid crevicular, care a persistat doar în cazul utilizării regenerării tisulare ghidate, pe durata retenţiei membranei. În plus, s-au găsit sICAM-1 şi sLAF-3 atât în situsurile sănătoase cât şi în cele afectate, anterior efectuării tratamentului iar cantităţile totale au cresut temporar după intervenţia chirurgicală, mai ales în cazul sLFA-3. S-a observat însă tendinţa de scădere a concentraţiilor acestor componente ale fluidului crevicular, în special pentru sICAM-1. Autorii concluzionează că scăderea temporară a concentraţiilor de sICAM-1 şi sLFA-3 din fluidul crevicular poate fi asociată cu intensificarea reacţiilor inflamatorii din situsurile parodontale operate, limitând astfel reparaţia şi regenerarea parodontală. Aceste molecule de adeziune solubile ar putea avea valoare terapeutică şi ar putea constitui markeri valoroşi în monitorizarea vindecării plăgii parodontale (Kuru L, Kirby AC, Petrie A, Olsen I. Changes in soluble adhesion molecules in gingival crevicular fluid following periodontal surgery. *J Periodontol* 2005 ; 76 (4) : 526-533).

Gianina Iovan

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2005 - vol. 109, nr. 4

HIPERTENSIUNEA INDUSĂ DE SARCINĂ ŞI SISTEMUL RENINĂ-ANGIOTENSINĂ: CÂT DE APROAPE SUNTEM DE ADEVĂR?

S. Slătineanu
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
Clinica a IV-a Obstetrică Ginecologie

PREGNANCY INDUCED HYPERTENSION AND RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM: HOW FAR IS THE TRUTH? (Abstract): This review aims to describe the new trends in designing the model research for the study of pregnancy induced hypertension, with a special focus on the renin-angiotensin system. There are also discussed some clinical implications. **Key words**: PREGNANCY INDUCED HYPERTENSION, PREECLAMPSIA, RENIN, ANGIOTENSIN

În Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" din Iaşi există o tradiţie a cercetărilor asupra sistemului renină-angiotensină-aldosteron, legată de activitatea din laboratorul de fiziologie a Prof. Dr. I. Haulică (1,2) şi a Prof. Dr. Gh. Petrescu (3,4,5, 6,7,8), precum şi în legătură cu implicarea acestuia în evoluţia sarcinii şi naşterii, prin cercetările Prof. Dr. M. Pricop (9,10,11,12).

În ultimii 100 de ani nu au apărut modificări importante ale incidenţei ori tratamentului preeclampsiei (13). Cazurile cu forme severe practic nu beneficiază decât de evacuarea cavităţii uterine, chiar la o vârstă de gestaţie ce precede cu mult termenul, gest însoţit însă de morbiditate şi mortalitate neonatale considerabile (14,15).

Fiziopatologia preeclampsiei este deosebit de complexă, cele 7 ipoteze care încearcă să explice fenomenul se referă la invazia trofoblastică anormală, afectarea endoteliului vascular, anomalii ale coagulării şi incriminarea eicosanoizilor, patologia cardio-vasculară, procese imunologice, predispoziţia genetică, factorii de mediu extern (11).

James, Cross argumentează (13) dificultăţile întâlnite de cercetători prin două aspecte:

- decalajul cronologic. O parte dintre fenomenele acceptate drept factori iniţiatori (invazia trofoblastică anormală, dezvoltarea placentară) au loc în primele etape ale sarcinii, iar manifestările materne apar în trimestrele II şi III. În aceste condiţii, stabilirea ierarhiilor de tip cauză-efect nu este tocmai simplă.
- interacţiunea. Apariţia PE doar în cadrul sarcinii arată că, probabil, factorii fetali şi/sau placentari intră în interacţiune cu cei materni pentru a face posibilă dezvoltarea bolii.

În prezent, se află "sub reflector" câteva mecanisme fiziopatologice care, de fapt, includ, fiecare, cel puţin una dintre ipotezele menţionate:

- disfuncţia endotelială (16);
- mecanimsmul inflamator (17);
- stress-ul oxidativ (18);
- activarea factorilor pro-coagulanţi (19);
- sistemul renină-angiotensină-aldosteron (SRAA) (20).

Sunt autori care propun activarea SRAA utero-placentar drept mecanism cu importanţă deosebită în patogenia preeclampsiei (PE) (21).

Ne-am propus aducerea în discuţie a unor concepţii recente asupra implicării SRAA (şi a unor relaţii cu unele sisteme biologic active) în patogenia PE. Limitele tipografice nu fac posibilă analiza tuturor fenomenelor majore legate de patogenia PE.

ASPECTE CLINICE ŞI MORFOPATOLOGICE ALE PE

Hipertensiunea poate fi considerată drept un "eşec" al organismului matern în finalizarea modificărilor adaptative caracteristice sarcinii normale (13).

Proteinuria se datorează modificărilor glomerulare de tip inflamator (13).

Edemele (patologice) au fost puse în legătură şi cu o creştere a sensibilităţii suprarenalei la angiotensină II (22), un răspuns exacerbat la aldosteron; în schimb, nu se cunoaşte răspunsul tubular renal la administrarea exogenă de aldosteron (21).

Placenta suferă modificări: există o accentuare a proliferării citotrofoblastului extravilozitar (11,13), o depreciere a microvilozităţilor şi activităţilor secretorii din sinciţiotrofoblast, precum şi arii de necroză (11,13). Severitatea diminuării fluxului utero-placentar este considerată drept factor predictiv al hipoxiei placentare şi evoluţiei clinice (13). Sunt autori care constată că placenta provenită de la parturienta preeclamptică are greutate şi suprafeţe normale (23).

Tabloul clinic tipic al gravidei cu patologie hipertensivă ce se adresează în urgenţă poate varia în funcţie de aria geografică (13).

PE este asociată (dar nu totdeauna) cu întârzierea în creşterea intrauterină; întârzierea în creşterea intrauterină nu este, nici ea, asociată în toate cazurile cu PE.

MODELE DE STUDIU

A. Modele genetice

Implicarea genelor materne (11,24) (spre exemplu: AGT şi NOS3 - ce codifică angiotensinogenul, respectiv NO sintetaza endotelială) nu a fost confirmată de toate studiile, deşi acestea sunt legate şi de hipertensiunea arterială din afara sarcinii (fig. 1).

Implicarea genelor exprimate în sectorul feto-placentar: datele obţinute până în prezent nu pot tranşa contribuţia exclusivă a acestora (25).

B. Modelul invaziei trofoblastice anormale

Se presupune că fenomenele survenite pe parcursul placentaţiei anormale grefate pe un teren matern cu predispoziţie (factori de risc), conduc la PE (11,13) (fig. 2). Se

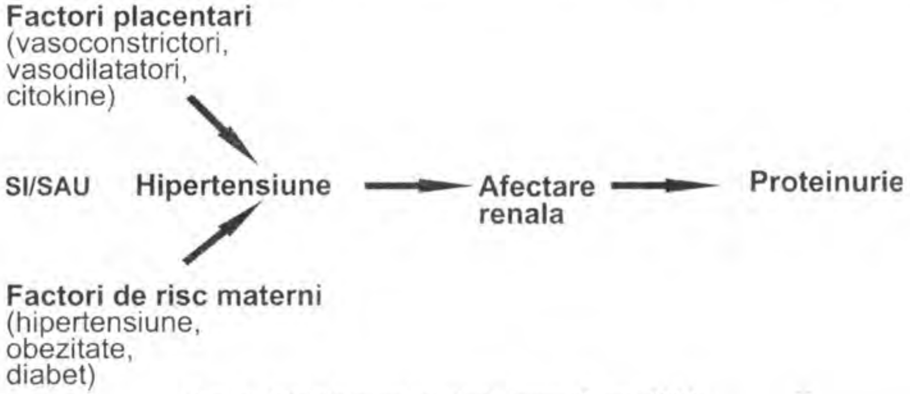


Fig. 1. Modele genetice (după James Cross, 2003).

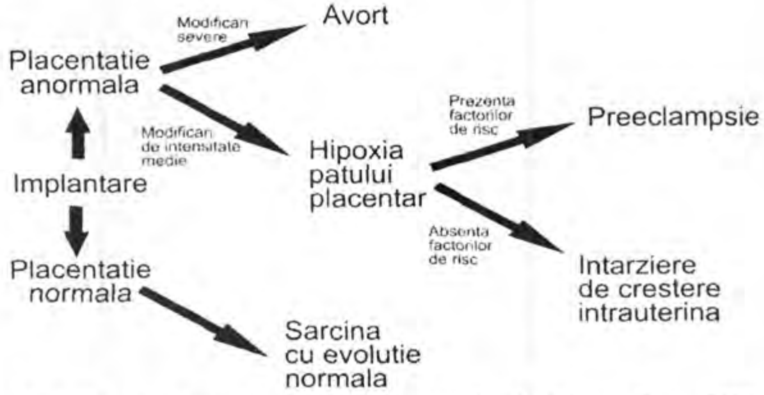

Placentatie anormala
Modificari severe
Avort
Modificari de intensitate medie
Hipoxia patului placentar
Prezenta factorilor de risc
Preeclampsie
Absenta factorilor de risc
Intarziere de crestere intrauterina
Implantare
Placentatie normala
Sarcina cu evolutie normala

Fig. 2. Modelul invaziei trofoblastice anormale (după James Cross, 2003).

impută acestui model (13) incapacitatea:

- de a stabili dacă invazia trofoblastică anormală este capabilă să declanşeze singură PE;
- de a explica în detaliu mecanismul prin care prezenţa placentei "defecte" conduce la hipertensiune şi afectare renală (intervin factorii placentari apăruţi drept urmare a hipoxiei sau este vorba de imposibilitatea placentei de a sintetiza factorii ce menţin în mod obişnuit un nivel presional scăzut?);
- de a cuantifica rolul sarcinii apărute ca factor "perturbator" în "economia" unei paciente cu hipertensiune preexistentă sarcinii.

A fost atribuit sistemului renină-angiotensină local un rol în remodelarea arterelor spiralate (21). El ar putea fi reglat şi prin contribuţia celulelor deciduale la producţia de componente ale sistemului (26).

C. Analogia rinichi – uter gravid

Sunt autori (21) care propun acest concept bazându-se pe:

- proximitatea dezvoltării embriologice;
- existenţa unor tipare vasculare similare în organele mature (vase arcuate în periferie cu ramificaţii radiale, arterele spiralate şi glomerulare);
- asemănarea semnificaţiei unor fluxuri sanguine (fluxurile intervilozitar şi glomerular);
- prezenţa unor mecanisme similare care reglează fluxurile sanguine (eicosanoizi, endotelină, NO, sisteme renină-angiotensină independente).

Influenţa reciprocă între aceste sisteme renină-angiotensină locale a fost deja demonstrată.

D. Modele animale

Şoarecele este folosit frecvent drept model pentru studiul PE. Au fost identificate avantaje şi dezavantaje ale acestui tip de experimente (27,28).

Avantaje: prezintă modificări stadiale ale TA similare cu cele din sarcina umană, manipularea genetică şi a condiţiilor de mediu este relativ uşoară, gestaţia are o durată scurtă, tractul reproductiv are un volum mic, animalele pot dezvolta un sindrom *preeclampsia-like*, există invazie a peretelui uterin în cadrul placentaţiei precum şi răspuns decidual, există un subtip celular care, după ce invadează peretele uterin, participă la remodelarea arterelor spiralate (13).

Dezavantaj: timpul scurs între evenimentele cărora li se atribuie un potenţial declanşator şi apariţia sindromului *preeclampsia-like* este prea scurt şi, probabil, nu permite derularea tuturor complicaţiilor posibile în sarcina umană.

Obţinerea acestor modele are la bază fie utilizarea unor linii manipulate genetic, administrarări de agenţi farmacologici sau tehnici de pensare vasculară. Modelele animale cu modificări genice pot avea hipertensiune indusă de sarcină (transgenici pentru renină-AGT), anomalii de dezvoltare placentară ($p57^{Kip2}$) (13); cele obţinute prin administrarea de factori exogeni pot prezenta iniţial o afectare inflamatorie (endotoxin-indusă), disfuncţie endotelială (administrare de sFlt1) (13); reducerea presiunii de perfuzie uterine prin metode mecanice conduce la dezvoltarea unui sindrom *preeclampsia-like*.

DISFUNCŢIA ENDOTELIALĂ

Eforturile intense de cercetare concentrate asupra identificării factorilor circulanţi ce mediază disfuncţia endotelială au drept justificare ipoteza conform căreia disfuncţia endotelială generalizată ar fi responsabilă pentru toate (? !) manifestările clinice ale preeclampsiei (29).

Implicaţiile practice derivă din constatarea că administrarea de L-arginină suplimentară ar putea fi benefică în atenuarea hipertensiunii din preeclampsie (29) (perturbările metabolismului NO fiind deja documentate în PE).

Se atribuie ADMA (inhibitor endogen al producţiei NO) o contribuţie la modificările endoteliale ce preced dezvoltarea preeclampsiei (29).

Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei şi blocanţii receptorilor AT_1 ai angiotensinei II diminuează generarea ADMA, dar nu este clar cum ar putea angiotensina II să impulsioneze producţia ADMA (29). Pe de altă parte, în cadrul PE există deficienţe ale enzimelor ce degradează ADMA.

Angiotensina II modifică, probabil, fluxul sanguin cerebral în timpul evenimentelor pre/eclamptice. Disfuncţia endotelială apărută la nivel central se soldează cu afectare neuronală, edem cerebral şi ar explica apariţia convulsiilor şi comei eclamptice (21).

AUTOANTICORPII ANTI-RECEPTORI ANGIOTENSINERGICI AT1

Prezenţa autoanticorpilor anti-AT_1 (AA-AT1) a fost deja probată în cadrul PE (29). Se pare că transmiterea intracelulară a semnalului nu se bazează pe ionul de calciu.

AA-AT1 acţionează cel puţin pe două planuri: creşterea producţiei de PAI-1 şi invazia trofoblastică anormală. Sunt autori (29) care se întreabă dacă angiotensina II ar interveni în expresia TGF-b3, mediator al invaziei trofoblastice.

Cercetările legate de AA-AT1 sunt împiedicate de faptul că, cel puţin deocamdată, determinarea acestora nu se poate face ELISA (ca şi în cazul sFlt1, de altfel).

Prezenţa AA-AT1 nu este specifică PE, ei fiind detectaţi şi la pacienţii cu hipertensiune malignă (29) şi în cadrul fenomenului de rejet al transplantului renal.

ALŢI FACTORI CE INTERACŢIONEAZĂ CU SRAA

Interacţiunile sunt, desigur, extrem de complexe, dar, din lipsa spaţiului, vom face aici doar două sublinieri relativ recente.

A. Relaxina pare să fie implicată şi ea în patogeneza preeclampsiei, concluzie motivată cel puţin prin următoarele constatări (29):

Modificările circulaţiei renale din sarcină pot fi mimate într-un model experimental (şobolan) prin administrare cronică de relaxină la femelele care nu sunt însărcinate ori la masculi.

Răspunsul vasoconstrictor la angiotensină II poate fi dimininuat la femele care nu sunt însărcinate.

Reversibilitatea acestor efecte a fost demonstrată prin îndepărtarea relaxinei din circulaţie (anticorpi ce au neutralizat relaxina ori ovariectomie).

Prin analogie cu alte sisteme biologic active, se presupune că în preeclampsie concentraţia de receptori ar fi scăzută ori creşte expresia de receptori inactivi, deşi se cunoaşte puţin despre expresia vasculară a recent descoperiţilor receptori LGR7 şi LGR8.

B. Sunt autori care au încercat să dovedească existenţa unui/unor factor/i circulanţi responsabil/i pentru apariţia preeclampsiei (sFlt1) (29). Mai mult, aceştia au curajul să susţină că sFlt1 induce boala şi apariţia sa nu este o consecinţă a bolii.

S-a pus, la un moment dat, însă, întrebarea : poate angiotensina II să participe la creşterea sFlt1 ?

Dacă răspunsul ar fi da, probabil că hipoxia participă şi ea prin HIF. Trebuie amintit că există dovezi asupra capacităţilor angiotensinei II de a accentua producerea HIF-1a.

PREECLAMPSIA ŞI RISCUL CARDIOVASCULAR

Se pare că opinia lui Chesley (unul dintre pionierii cercetărilor moderne în preeclampsie) conform căreia nu ar exista riscuri pe termen lung după o sarcină cu preeclampsie nu corespunde realităţii (29).

Naşterea unui copil cu greutate mică pentru vârsta gestaţională (*low birth weight for gestational age*) are un risc relativ de boală ischemică coronariană sau moarte de 1,9. Naşterea prematură aduce riscul la 1,8. Naşterea prematură a unui copil cu greutate mică pentru vârsta gestaţională ridică riscul relativ la 7.

Surprinzător, evenimentul preeclamptic ar "acoperi" cu un efect protector urmările fumatului.

Patologia hipertensivă în sarcină aduce un risc relativ al accidentului vascular cerebral de 3,59.

Preeclampsia a fost asociată şi cu un risc crescut de insulino-rezistenţă.

Aceste constatări au condus la ideea (29) punerii la punct a unui sistem de evaluare a riscului cardiovascular (coronarian) în funcţie de existenţa unor antecedente naşteri premature, naşteri de feţi cu întârziere de creştere intrauterină, preeclampsie, diabet gestaţional.

BIBLIOGRAFIE

1. Haulică I. *Fiziologie umană*. Editura Medicală, 1989.
2. Haulică I, Petrescu G et al. New bioactive angiotensins formation pathways and functional involvements. *Rom J Intern Med.* 2004 ; 42 (1) : 27-40.
3. Petrescu G, Haulică I. *Sistemul renină-angiotensină. De la experiment la clinică*. Bucureşti : Ed. Academiei Române, 2002.
4. Petrescu G, Costuleanu M et al. Contractile effects of angiotensin peptides in rat aorta are differentially dependent on tyrosine kinase activity. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2001 ; 2 (3) : 180-187.
5. Petrescu G, Slătineanu S, Al Kadiri N, Haulică I. Comparative study of the dipsogenic effect of synthetic angiotensin II in dogs and rats. *Rev Med Chir* 1986 ; 90 (1) : 105-110.
6. Petrescu G, Costuleanu M et al. Contractile effects of intracellularly administered angiotensin II are partially dependent on membrane receptors internalization in isolated rat aorta. *Rev Med Chir* 2001 ; 105 (4) : 700-704.
7. Petrescu G, Gurzu B et al. Interactions between angiotensin-(1-7) and angiotensin II in isolated rat portal vein. *Rev Med Chir Soc* 2003 ; 107 (1) : 102-107.
8. Petrescu G, Costuleanu M et al. Pepstatin A is inducing contractile effects on isolated rat aorta rings. *Rev Med Chir* 2002 ; 106 (4) : 741-745.
9. Pricop M. *Actualităţi în fiziologia declanşării travaliului*. Iaşi : Ed. Junimea, 1990.
10. Pricop M. *Placenta. Repere morfologice şi funcţionale*. Iaşi : Ed. Junimea, 1992.
11. Pricop M. et al. : *Curs de Obstetrică Ginecologie*. Iaşi : Ed. Institutul European, 2001.

12. Pricop M. Sistemul renină angiotensină la nivelul aparatului reproductive. In : Petrescu G, Haulică I editors. *Sistemul renină-angiotensină. De la experiment la clinică*. Bucureşti : Ed. Academiei Române, 2002.
13. Cross JC. The genetics of preeclampsia : a feto-placental or maternal problem ? *Clin Genet* 2003 ; 64 : 96-103.
14. Roberts JM, Lain KY. Recent insights into the pathogenesis of pre-eclampsia. *Placenta* 2002 ; 23 : 359-372.
15. Roberts JM, Cooper DW. Pathogenesis and genetics of preeclampsia. *Lancet* 2001 ; 357 : 53-56.
16. Davidge ST, Signorella AP. Evidence of endothelial activation and endothelial activators in cord blood of infants of preeclamptic women. *Am J Obstet Gynecol* 1996 ; 175 : 1301-1306.
17. Gervasi MT, Chaiworapongsa T et al. Phenotypic and metabolic characteristics of monocytes and granulocytes in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2001 ; 185 : 792-797.
18. Many A, Hubel CA et al. Invasive cytotrophoblasts manifest evidence of oxidative stress in preeclampsia. *Am J Pathol* 2000 ; 156 : 321-331.
19. DeBoer K, TenCate JW et al. Enhanced thrombin generation in normal and hypertensive pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1989 ; 160 : 95-100.
20. Nielsen AH, Schauser KH et al. Current topic : the utero-placental renin-angiotensin system. *Placenta* 2000 ; 21 : 468-477.
21. Shah DM. Role of the renin-angiotensin system in the pathogenesis of preeclampsia. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005 ; 288 : F624-F625.
22. Brown MA, Zammit VC et al. Renin-aldosterone relationships in pregnancy-induced hypertension. *Am J Hypertens* 1992 ; 5 : 366-371.
23. Teasdale F. Histomorphometry of the human placenta in maternal preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1985 ; 152 : 25-31.
24. Ward K, Hata A, Jeunemaitre X et al. A molecular variant of angiotensinogen associated with preeclampsia. *Nat Genet* 1993 ; 4 : 59-61.
25. Treloar SA, Cooper DW, et al. Martin NG. An Australian twin study of the genetic basis of preeclampsia and eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2001 ; 184 : 374-381.
26. Li C, Ansari R et al. Definitive molecular evidence of renin-angiotensin system in human uterine decidual cells. *Hypertension* 2000 ; 36 : 159-164.
27. Cross JC, Baczyk D, Dobric N et al. Genes, development and evolution of the placenta. *Placenta* 2003 ; 24 : 123-130.
28. Rossant J, Cross JC. Placental development : lessons from mouse mutants. *Nat Rev Genet* 2001 ; 2 : 538-548.
29. Davison JM, Homuth V et al. New aspects in the pathophysiology of preeclampsia. *J Am Soc Nephrol* 2004 ; 15 : 2440-2448.

NOUTĂŢI

BĂRBAŢII DIABETICI AU NIVELURI SERICE SCĂZUTE DE TESTOSTERON LIBER

Rhoden et al. au evaluat relaţia dintre diabet şi nivelele serice de testosteron la 746 de bărbaţi. Nivelele de testosteron liber au fost scăzute la 46% din diabetici şi 24% din nediabetici, nivelele de testosteron total au fost scăzute la 34% din diabetici şi 23% din nediabetici. După ajustarea pentru raportul talie-şold, probabilitatea de a avea nivele scăzute de testosteron liber a fost de 3 ori mai mare la bărbaţii diabetici decât la nediabetici şi de 2 ori de a avea nivele scăzute de tesosteron total. Analizate separat, nivelele scăzute de testosteron liber, IMC > 25 şi raportul talie-şold crescut au fost independent asociate cu diabetul (Rhoden E et al. Diabetic Men Have Low Serum Free Testosteron Levels. *BJU International* 2005 ; 98 : 867-870).

Corina Macahon

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi – 2005 – vol. 109, nr. 4

FENOTIPURI DIFERITE GENERATE PRIN MODIFICĂRI ÎN EXPRESIA bcl-2/p53 ÎN CANCERUL MAMAR

Corina Cianga[1], P. Cianga[2], Laurette Cozma[3], Camelia Chifu[4], C. Diaconu[4], E. Carasevici[2]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină Dentară
1 Disciplina Imunologie
Facultatea de Medicină
2 Disciplina Imunologie
4 Clinica a III-a Chirurgie
3 Institutul de Sănătate Publică Iaşi

DIFFERENT PHENOTYPES GENERATED BY CHANGES IN bcl-2 AND p53 EXPRESSION IN BREAST CANCER (Abstract): We have identified by immunohistochemistry/immunocytochemistry the expression of bcl-2 molecule in 55 primary breast carcinomas and in 30 corresponding axillary lymph nodes metastases, together with a set of molecules known as prognostic factors: estrogen receptors, progesterone receptors, and p53 protein. Our results demonstrated a significant correlation ($p < 0.05$) between bcl-2 and hormonal receptors expression in tumors, but not in axillary metastases ($p < 0.1$), a significant inverse correlation between bcl-2 and p53 expression in primary tumors ($p < 0.02$), but a significant direct correlation in axillary metastases ($p < 0.02$). The bcl-2+/p53- phenotype, associated with normal breast epithelium, is present in 79.17% primary tumors, but only in 15.38% axillary lymph nodes metastases. A larger number of lymph nodes metastases expressed a bcl-2+/p53+ more aggressive phenotype compared with primary tumors (58.82% versus 48.39%). This shows that changes in the expression of bcl-2, p53, estrogen and progesterone receptors can lead to an increased cellular aggressiveness and thus to an increased tumoral invasive and metastasizing potential. **Key words**: APOPTOSIS, AGRESSIVENESS, bcl-2, BREAST CANCER, ER, PR, p53

Bcl-2 reprezintă una dintre cele mai importante gene implicată în prevenirea morţii celulare. Ea codează o proteină ce se acumulează în mitocondrii (1), în reticulul endoplasmic şi la nivelul membranei celulare şi care funcţionează normal, inhibând apoptoza, astfel că supraexpresia sa conferă celulei avantajul supravieţuirii (2).

Familia bcl include mulţi membri, unii funcţionează ca inhibitori ai apoptozei (bcl-2, bcl-xL), alţii sunt pro-apoptotici (bax, bak, bad) (3,4). Unii autori cred că mecanismul morţii apoptotice este declanşat de o schimbare (un shift) în potenţialul redox al celulei: bcl-2 şi bcl-xL împiedică moartea prin aducerea celulei într-un status metabolic redus (5). Alţii au demonstrat că bcl-2 şi bax formează homo- şi heterodimeri şi, prin asocierea cu bax, bcl-2 îşi exercită efectul inhibitor asupra morţii celulare (6).

Scopul studiului prezent a fost identificarea expresiei moleculei bcl-2 în tumori maligne mamare şi în metastazele ganglionare axilare corespunzătoare şi evidenţierea eventualelor asocieri cu expresia altor markeri (ER – receptor pentru estrogen, PR – receptor pentru progesteron, p53) şi cu alţi factori prognostici clasici.

MATERIAL ŞI METODĂ

Lotul de studiu a fost reprezentat de 55 de tumori mamare primare şi 30 de metastaze ganglionare axilare, operate în Clinica a III-a Chirurgie, din Spitalul "Sf. Spiridon" Iaşi, ca primă manevră terapeutică. Caracteristicile lotului de studiu, parametri tumorali şi rezultatele obţinute sunt prezentate în tabelul I.

Imunohistochimia/imunocitochimia. Analizarea expresiei moleculelor bcl-2, ER, PR, p53 a fost realizată, pentru unele cazuri, pe secţiuni la parafină provenite din tumori şi din ganglionii axilari. Pentru alte cazuri, fragmentele din nodulii tumorali şi din ganglionii excizaţi au fost digerate enzimatic, prin incubare cu colagenază V (SIGMA), 0,04% în RPMI 1640 (SIGMA), 37°C, peste noapte. Celulele separate au fost utilizate pentru realizarea de citospin-uri (centrifugare 1000 rpm, 5 min, 20°C, şi fixare în etanol).

Secţiunile, deparafinate, au fost tratate pentru demascarea antigenului, la 98°C, 20 de minute, în soluţie de demascare (DAKO Target Retrieval Solution). Secţiunile şi frotiurile au fost incubate cu anticorpii primari specifici celor patru molecule: anti-bcl-2 uman (clona 124, DAKO, Denmark), anti-ER (clona 1D5, DAKO, Denmark), anti-PR (clona PgR 636, DAKO, Denmark), anti-p53 (clona DO-7, DAKO, Denmark). Au urmat o incubare cu un anticorp secundar, biotinilat, 10 min., la temperatura camerei (RT) şi una cu complexul enzimatic streptavidină-peroxidază, 10 min., RT (kitul LSAB – DAKO, Denmark). Evidenţierea reacţiilor s-a realizat cu diaminobenzidină activată (DAB/H_2O_2), 15 min., RT, urmată de contracolorare cu hematoxilină.

Am considerat pozitive tumorile şi metastazele ganglionare cu cel puţin 10% celule marcate pentru bcl-2, ER şi PR şi cu cel puţin 5% celule pozitive pentru p53, marcaj evidenţiat prin apariţia unui precipitat brun cu pattern citoplasmatic (bcl-2) (fig. 1) sau nuclear (ER, PR, p53). Limfocitele tisulare, pozitive în mod normal pentru bcl-2, au constituit un bun control intern (fig. 2) al tehnicii. Controlul negativ a fost realizat cu ajutorul unor anticorpi cu specificităţi irelevante.

TABELUL I

Parametrii şi expresia moleculelor bcl-2, ER, PR şi p53 în tumorile primare ale pacientelor din lotul de studiu

	Nr. cazuri		**bcl-2+ cazuri (%)**	**bcl-2- cazuri (%)**
status menopauzal	pre-menopauza	30	17 (56,67)	13 (43,33)
	post-menopauza	25	17 (68)	8 (32)
dimensiune tumor ?	< 5 cm	15	9 (60)	6 (40)
	> 5 cm	40	25 (62,50)	15 (37,50)
tip histologic	cdi bine diferenţiat	18	13 (72,22)	5 (27,78)
	cdi moderat/slab diferentiat	25	14 (56)	11(44)
	carcinom mixt	12	7 (58,33)	5 (41,67)
status ganglionar	N+	30	18 (60)	12 (40)
	N-	25	16 (64)	9 (36)
expresia ER	ER+	40	29 (73,50)	11 (27,50)
	ER-	15	5 (33,33)	10 (66,67)
expresia PR	PR+	40	28 (70)	12 (30)
	PR-	15	6 (40)	9 (60)
expresia p53	p53+	31	15 (48,39)	16 (51,61)
	p53-	24	19 (79,17)	5 (20,83)

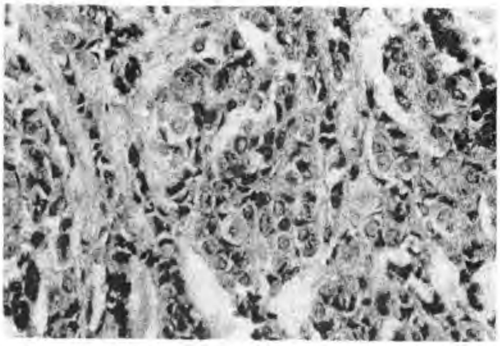


Fig. 1. Coloraţie citoplasmatică pentru bcl-2 într-un carcinom mixt (400x)

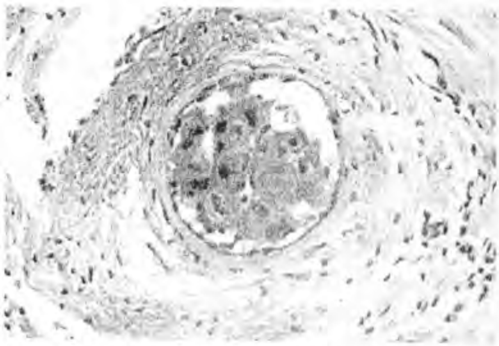


Fig. 2. Bcl-2 exprimată de celulele unui carcinom ductal bine diferenţiat. Se poate remarca pozitivitatea coloraţiei şi la nivelul unor limfocite (200x)

TABELUL II

Expresia bcl-2, ER, PR şi p53 în metastazele ganglionare

	nr.cazuri		bcl-2+ cazuri (%)	bcl-2- cazuri (%)
expresia ER	ER+	17	9 (52,94)	8 (47,06)
	ER-	13	3 (23,08)	10 (76,92)
expresia p53	p53+	17	10 (58,82)	7 (41,18)
	p53-	13	2 (15,38)	11 (84,62)

Analiza statistică. Pentru compararea expresiei bcl-2 în subgrupele lotului de studiu sau cu expresia altor markeri (ER, PR, p53), am utilizat testul χ^2. Pragul de semnificaţie statistică a fost stabilit la $p<0,05$.

REZULTATE

34 de tumori primare (61,82%) şi 12 metastaze ganglionare (40%) au fost pozitive pentru expresia moleculei bcl-2. În tumorile primare, această expresie nu variază semnificativ cu statusul menopauzal, cu cel ganglionar, cu dimensiunea sau tipul histologic tumoral. Totuşi, se remarcă o asociere evidentă între expresia bcl-2 şi gradul crescut de diferenţiere celulară; 72,22% dintre carcinoamele bine diferenţiate sunt bcl-2+, comparativ cu cele moderat şi slab diferenţiate (56%). Pozitivitatea imunomarcării pentru bcl-2 se asociază statistic semnificativ cu expresia celor doi receptori hormonali, ER ($p<0,01$) şi PR ($p<0,05$) şi invers proporţional cu expresia p53 ($p<0,02$). Menţionăm că proteina p53 wild-type, normală, nu poate fi surprinsă prin imunohistochimie decât într-un număr restrâns de celule, datorită degradării rapide; în consecinţă, celulele negative la marcarea cu anticorp anti-p53 exprimă forma normală a proteinei, în timp ce celulele pozitive exprimă variante mutante, rezistente la degradare.

În metastazele din ganglionii axilari, expresia bcl-2 se corelează, de asemenea, invers proporţional şi statistic semnificativ ($p<0,02$) cu expresia p53 (tab. II). În schimb, nu se mai menţine asocierea semnificativă între expresia bcl-2 şi cea a receptorilor hormonali ($p<0,1$).

DISCUŢII

Bcl-2 a fost, iniţial, identificată într-o linie leucemică umană ca oncogenă amplificată în urma unei translocaţii t(14 : 18), deşi nu are comportamentul tipic al unei oncogene; nu intervine în proliferarea celulară normală prin perturbarea controlului asupra acesteia, ci promovează supravieţuirea celulei prin blocarea morţii celulare (1). Până în prezent, cel puţin 15 membri ai familiei bcl-2 au fost identificaţi în celulele mamiferelor. Unii funcţionează promovând apoptoza (bax, bak, bad, bcl-Xs), alţii, prevenind-o (bcl-2, bcl-xL, Mcl-1) (4). Membrii familiei bcl-2 interacţionează direct unii cu alţii (6), formand homo- sau heterodimeri. Raportul dintre homodimerii bax/bax, care stimulează apoptoza şi heterodimerii bax/bcl-2, care o inhibă, reprezintă un important mecanism reglator intracelular (7).

p53 a fost prima genă supresoare a tumorii corelată cu apoptoza, având rol în arestarea ciclului celular şi menţinerea integrităţii genomului după lezarea ADN (5,8). Mutaţiile la nivelul genei p53 apar în majoritatea malignităţilor umane şi, frecvent, se remarcă o asociere a expresiei p53 cu stadiile avansate ale neoplaziei şi cu un prognostic rezervat (9). Date recente evidenţiază că forma normală a proteinei p53 interacţionează direct cu situsuri de la nivelul promotorilor genelor bcl-2 şi bax, inhibând expresia bcl-2 şi stimulând-o pe cea a bax (10).

În studiul prezent, în tumorile primare, comparativ cu metastazele ganglionare, expresia bcl-2 se asociază statistic semnificativ cu cea a receptorilor hormonali, ER şi PR. Acest aspect, care este prezent şi în epiteliul normal al glandei mamare (11), se menţine la nivelul a peste 70% dintre tumorile primare investigate, ceea ce ar putea sugera o posibilă relaţie între cele două molecule şi implicarea lor în reglarea echilibrului între proliferare şi moarte celulară, în favoarea proliferării (12).

Rezultatele studiului nostru evidenţiază o asociere invers proporţională, semnificativă între expresia p53 şi expresia bcl-2, atât în tumorile primare, cât şi în metastazele ganglionare axilare, aspect demonstrat şi de rezultatele altor studii (13,14). Majoritatea tumorilor primare investigate (79,17%) în studiul nostru prezintă fenotipul bcl-2+/p53-negativ, aspect pe care îl remarcă şi Albonico et al. (77%) şi Siziopikou et al. în studiile lor privind leziuni mamare maligne *in situ* sau epiteliu mamar normal, leziuni mamare preinvazive şi invazive (15, 16). Dacă acest fenotip se asociază mai degrabă ţesutului mamar normal sau leziunilor preinvazive şi *in situ*, atrage atenţia procentul de numai 15,38% al metastazelor ganglionare caracterizate de acest fenotip, ceea ce ar sugera o modificare semnificativă între celulele tumorilor primare şi cele care au metastazat în ganglionii axilari şi care par să fi dobândit un fenotip mai agresiv, prin pierderea expresiei bcl-2. De asemenea, fenotipul caracterizat de prezenţa mutaţiilor la nivelul genei p53 şi expresia bcl-2 (bcl-2+/p53+), şi el un fenotip mai agresiv, prin pierderea p53 normale, caracterizează un număr mai mare de metastaze ganglionare, comparativ cu tumorile de origine (58,82% *versus* 48,39%). Dacă la aceste observaţii, adăugăm şi pe cea privind absenţa corelaţiei dintre expresia bcl-2 şi cea a receptorilor hormonali în metastazele ganglionare, putem afirma că fenotipul celulelor care au părăsit sediul tumorilor primare şi au metastazat în ganglionii axilari s-a modificat, probabil putând fi asociat unei agresivităţi crescute, demonstrată de capacitatea invazivă şi metastazantă dobândită de aceste celule.

CONCLUZII

Rezultatele obţinute în acest studiu evidenţiază heterogenitatea profilurilor biologice ale cancerului mamar. Fenotipurile diferite generate prin modificări în expresia diverselor molecule (ER, PR, bcl-2, p53) sugerează că în cursul dezvoltării unei tumori maligne, iau naştere populaţii extrem de heterogene de celule. Unele dintre modificările suferite de aceste celule pot reprezenta adevărate achiziţii, care conferă celulelor avantaje precum supravieţuirea, rată crescută de proliferare, potenţial invaziv şi metastazant. O achiziţie extrem de importantă este pierderea mecanismelor normale de control a apoptozei, ceea ce are ca urmare o amplificare a supravieţuirii celulelor şi creşterea tumorii.

Acest studiu a fost partial susţinut prin contractele Viasan 267 şi 268.

BIBLIOGRAFIE

1. Hockenbery DM et al. Bcl-2 is an inner mithocondrial membrane protein that blocks programmed cell death. *Nature* 1990 ; 348 : 334-336.
2. Silvestrini R, Veneroni S, Daidone MG et al. The bcl-2 protein : a prognostic indicator strongly related to p53 protein in lymph node-negative breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 1994 ; 86 (7) : 499-504.
3. Reed JC. Bcl-2 family proteins. *Oncogene* 1998 ; 17 (25) : 3225-3236.
4. Gross A. Bcl-2 proteins : regulators of the mitochondrial apoptotic program. *IUBMB Life* 2001 ; 52 (3) : 231-236.
5. Elledge RM, Lee W. Life and death of p53. *Bioessays* 1995 ; 17 : 923-930.
6. Zha H, Aime-Sempe C, Sato T, Reed JC. Pro-apoptotic protein Bax heterodimerizes with bcl-2 and homodimerizes with Bax via a novel domain (BH3) distinct from BH1 and BH2. *J Biol Chem* 1996 ; 271 (3) : 7440-7444.
7. Krajewski S, Krajewska M, Shabaik A, Miyashita T, Wang HG, Reed JC. Immunohistochemical determination of *in vivo* distribution of Bax, a dominant inhibitor of Bcl-2. *Am J Pathol* 1994 ; 145 (6) : 1323-1336.
8. Cox LS, Lane DP. Tumor Suppressors, Kinases and Clamps : how p53 regulates the cell cycle in response to DNA damage. *Bioassays* 1996 ; 18 : 501-505.
9. Wallace-Brodeur RR, Lowe SW. Clinical implications of p53 mutations. *Cell Mol Life Sci* 1999 ; 55 (1) : 64-75.
10. Miyashita T, Krajewski S, Krajewska M et al. Tumor suppressor p53 is a regulator of bcl-2 and bax in gene expression *in vitro* and *in vivo*. *Oncogene* 1994 ; 9 (6) : 1799-1805.
11. Frankfurt OS et al. Apoptosis in breast carcinomas detected with monoclonal antibody to single-stranded DNA : relation to bcl-2 expression, hormone receptors, and lymph node metastases. *Clin Cancer Res* 1997 ; 3 (3) : 465-471.
12. Jalava P, Kuopio T, Huovinen R, Laine J, Collan Y. Immunohistochemical staining of estrogen and progesterone receptors : aspects for evaluating positivity and defining the cutpoints. *Anticancer Res* 2005 ; 25 (3c) : 2535-2542.
13. Hussein MR, Ismael HH. Alterations of p53, Bcl-2, and hMSH2 protein expression in the normal breast, benign proliferative breast disease, in situ and infiltrating ductal breast carcinomas in the upper Egypt. *Cancer Biol Ther* 2004 ; 3 (10) : 983-988.
14. Arun B, Kilic G, Yen C, Foster B, Yardley D, Gaynor R, Ashfaq R. Correlation of Bcl-2 and p53 expression in primary breast tumors and corresponding metastatic lymph nodes. *Cancer* 2003 ; 98 (12) : 2554-2559.
15. Albonico G, Querzoli P, Ferretti S, Rinaldi R, Nenci I. Biological Profile of in Situ Breast Cancer Investigated by Immunohistochemical Technique. *Cancer Detect Prev* 1998 ; 22 (4) : 313-318.
16. Siziopikou KP, Prioleau JE, Harris JR, Schnitt SJ. bcl-2 expression in the spectrum of preinvasive breast lesions. *Cancer* 1996 ; 77 (3) : 499-506.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2005 - vol. 109, nr. 4

VALORILE CRESCUTE ALE CITOKERATINEI 18 SERICE ÎN NEOPLASMELE MAMARE POT AVEA SEMNIFICAŢII DIFERITE

P. Cianga[1], Corina Cianga[2], Ecaterina Anisie[3], Mihaela Zlei[3], Didona Ungureanu[4], Dorina Munteanu[3], Camelia Chifu[5], C. Diaconu[5], E. Carasevici[1]

Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Disciplina Imunologie
4 Disciplina Biochimie
5 Clinica Chirurgie III
Facultatea de Medicină Dentară
2 Disciplina Imunologie
Spitalul "Sf. Spiridon" Iaşi
3 Laboratorul de Imunologie şi Genetică

HIGH VALUES OF SOLUBLE CYTOKERATIN 18 IN BREAST CARCINOMAS MAY HAVE DIFFERENT MEANINGS (Abstract): We have investigated the cellular and serum CK18 in 26 non-treated primary ductal invasive breast carcinomas. The soluble CK18 (TPS) was detected by chemiluminiscence, and the cellular CK18 and PCNA expression by immunocytochemistry. Flow-cytometry was used to estimate the amount of DNA in malignant cells. There was a significant correlation between soluble CK18 and the pre-menopausal status ($p < 0.05$), characterized in our group by a PCNA estimated low proliferation index. We have also found a significant correlation between soluble CK18 and the DNA index ($p < 0.01$). The intracellular CK18 has correlated with the PCNA expression ($p < 0.05$), while no correlation could be found between cellular and serum CK18. The values of soluble CK18 may offer information about the treatment-induced cell death, if monitored, while isolated measurements should be interpreted catiously. Elevated levels of serum CK18 in non-treated carcinomas may rather reflect a high tumor turn-over or perhaps a more intensive tumor cell killing. **Key words**: BREAST CANCER, CYTOKERATIN 18, TPS, PCNA, DNA INDEX

Citokeratinele (CKs) formează filamentele intermediare, compuşi ai citoscheletului celulelor epiteliale umane (1). Au fost descrise 20 de polipeptide, grupate în două tipuri majore, tipul I, reprezentat de CKs cu greutate moleculară mai mică şi cu caracter acid (CK9-CK19), ale căror gene se găsesc pe CRS 17 (cu excepţia CK18) şi tipul II, cu greutate moleculară mai mare şi cu caracter neutru şi bazic (2), ale căror gene se găsesc pe CRS 12 (CK1-CK8). Filamentele intermediare sunt heterodimeri, formaţi prin asocierea unei citokeratine de tip I cu una de tipul II. Diversele perechi de CKs caracterizează diferitele tipuri de ţesut epitelial, normal sau tumoral (3). Aceste molecule sunt considerate cei mai specifici markeri şi pentru tumorile cu origine epitelială, chiar şi pentru carcinoamele foarte slab diferenţiate (4).

CK18 este o proteină acidă, cu greutatea moleculară de 45 kDa. Majoritatea CK18 celulară este asamblată cu partenerul său CK8 în filamente insolubile, de 10 nm, care se întind de la nucleu la partea internă a membranei citoplasmatice. Genele pentru

CK8 şi 18 sunt localizate pe CRS 12, această locaţie a ambilor membri ai perechii de keratine, pe un singur cromosom, fiind unică între genele citokeratinelor (5). Prin imunohistochimie s-a evidenţiat expresia CK18 în hepatocite, ductele pancreatice, majoritatea glandelor endocrine, tubulii renali proximali, tiroidă, tractul urinar şi cel genital feminin (1).

O serie de studii au arătat că unele oncogene, activate în celulele tumorale, stimulează expresia genei CK18 (6), iar producţia continuă, uneori amplificată, a CK18 a fost asociată cu potenţialul invaziv crescut al unor tumori (3,7). În contradicţie, alte studii au demonstrat corelaţii între nivelele crescute de expresie a CK18 intracelulare şi capacitatea scăzută de migrare şi invazie a celulelor maligne, expresia sa fiind asociată cu un prognostic mai bun al neoplaziilor mamare (8,9).

Prezenţa CK18 în serul pacientelor cu cancer mamar a fost explicată prin eliberarea ei din celulele tumorale care mor fie prin apoptoză, fie prin necroză (10,11). Monitorizarea nivelelor serice ale CK18 în serul pacientelor cu neoplasm mamar sunt importante în aprecierea eficienţei unei terapii şi în urmărirea evoluţiei bolii (11).

SCOP

Studiul prezent a urmărit determinarea nivelelor serice a CK18, în paralel cu evaluarea expresiei sale intracelulare, la paciente diagnosticate cu cancer mamar şi identificarea unor posibile corelaţii între valorile serice ale acestei molecule, expresia sa intracelulară, parametri lotului de studiu, indexul ADN şi indicele de proliferare al tumorilor investigate.

MATERIAL ŞI METODĂ

Lotul de studiu a fost reprezentat de 26 de paciente cu tumori mamare, operate în Clinica a III-a Chirurgie, din Spitalul "Sf. Spiridon" Iaşi, ca primă manevră terapeutică. Din punct de vedere al tipului histologic, al statusului ganglionar şi al gradding-ului tumoral, lotul a fost omogen : paciente cu carcinoame ductale invazive, cu celule moderat şi slab diferenţiate (G2-G3) şi metastaze ganglionare axilare (N1). Imediat înaintea intervenţiei chirurgicale, au fost prelevate câte două probe de sânge venos, pentru obţinerea serului şi, respectiv, a celulelor mononucleare în gradient de densitate (Ficoll, SIGMA). Mononuclearele au constituit controlul tehnicii de măsurare a indexului ADN.

Fragmentele provenite din nodulii tumorali excizaţi au fost digerate enzimatic, prin incubare cu colagenază V (SIGMA), 0,04% în RPMI 1640 (SIGMA), 37°C, peste noapte. O parte din celulele separate au fost utilizate pentru realizarea de citospinuri (centrifugare 1000 rpm, 5 min, 20°C, şi fixare în etanol), iar o parte pentru determinarea indexului ADN.

Chemiluminiscenţa. Măsurarea CK18 serice s-a realizat cu ajutorul sistemului IMMULITE şi a kitului TPS (Diagnostic Products Corporation, SUA), care leagă exclusiv CK18 clivată de caspaze, în cazul morţii celulare prin apoptoză (9,10). Metoda are o sensibilitate de 6-2400 U/L. Stabilirea valorii de referinţă s-a realizat prin investigarea a 20 de seruri de la persoane aparent sănătoase şi a 20 de seruri de la pacienţi cu neoplazii neepiteliale (leucemii, limfoame).

Imunocitochimia. Celulele au fost incubate cu anticorpi anti-CK18 (clona DC 10) şi anti-PCNA (clona PC10, DAKO, Denmark). Detecţia marcării s-a realizat cu ajutorul unui anticorp biotinilat, a complexului streptavidină-peroxidază (kit LSAB-DAKO, Denmark) şi a diaminobenzidinei ca substrat cromogen. Pozitivitatea marcării a fost evidenţiată prin apariţia unui precipitat brun, cu localizare nucleară (PCNA) (fig. 1) sau citoplasmatică (CK18) (fig. 2). Pentru ambele molecule, am considerat pozitive

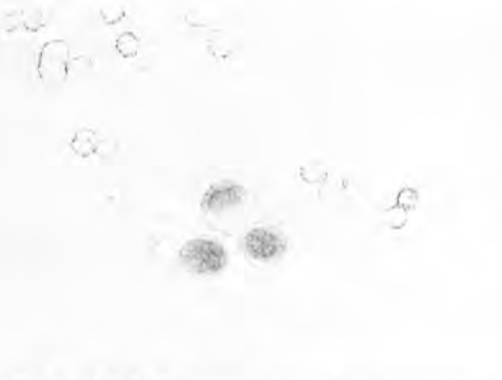


Fig. 1. Celule dintr-un carcinom mamar pozitive pentru PCNA (x400)

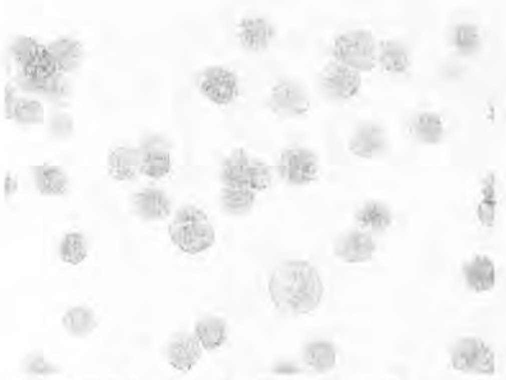


Fig. 2. Celule provenite dintr-o tumoră mamară, marcate pentru CK18 (x200)

tumorile cu cel puţin 10% celule marcate.

Indexul ADN a fost măsurat prin citometrie de flux după marcarea celulelor cu iodură de propidiu, folosind ca standard de referinţă celulele normale, diploide. Indexul ADN este dat de raportul dintre canalul maxim de fluorescenţă al celulelor necunoscute investigate şi cel al celulelor de referinţă (12).

Analiza statistică. Pentru analiza rezultatelor obţinute a fost aplicat testul χ^2, iar pragul de semnificaţie statistică (p) a fost stabilit la 0,05.

REZULTATE

Dozarea CK18 serice prin chemiluminiscenţă a evidenţiat valori cuprinse între 4,4 şi 8,3 U/L pentru lotul de persoane sănătoase şi valori cuprinse între 3 şi 42 U/L pentru pacienţii cu neoplazii neepiteliale, astfel că, pentru studiul nostru, am stabilit o valoare de referinţă de 60 U/L. Lotul de studiu a fost caracterizat de valori cuprinse între 15 şi 205 U/L, rezultate ce au permis împărţirea pacientelor în două grupuri, unul cu valori <60U/L - 14 cazuri (53,85%) şi unul cu valori patologice (>60U/L) - 12 cazuri (46,15%).

Detecţia CK18 în celulele obţinute din tumori, prin imunocitochimie şi stabilirea procentului de 10% celule ca limită pentru aprecierea pozitivităţii, au stabilit două grupuri, unul cu expresie negativă/scăzută (10 cazuri - 38,5%) şi altul cu expresie crescută (16 cazuri - 61,5%).

Analiza rezultatelor a evidenţiat corelaţii statistic semnificative între nivelele serice ale CK18 şi statusul menopauzal ($p<0,05$), pe de o parte, şi indexul ADN ($p<0,01$), pe de altă parte. Expresia CK18 intracelulare s-a corelat cu indicele de proliferare (procentul de celule PCNA+) ($p<0,05$).

DISCUŢII

Transformarea malignă a celulelor epiteliale pare să influenţeze nivelul de expresie al CK18 intracelulare (3), dar informaţiile privind această influenţă sunt contradictorii. În unele studii, scăderea expresiei CK18 a fost asociată cu creşterea potenţialului de invazie şi metastazare a celulelor tumorale (8,9), în timp ce rezultatele altor studii susţin o asociere între creşterea expresiei moleculei şi agresivitatea tumorală (6,7). În studiul nostru, expresia CK18 în celulele separate din tumori a fost heterogenă şi s-a corelat semnificativ statistic cu expresia PCNA, marker de proliferare şi parametru important asociat cu agresivitatea tumorală.

Prezenţa CK18 în ser este o consecinţă directă a eliberării acestei molecule din celulele epiteliale care mor, ceea ce explică

TABELUL I

Distribuţia cazurilor în funcţie de vârstă, indicele de proliferare, indexul ADN şi expresia CK18, serică şi celulară

	nr. cazuri		**CK18 serică <60 U/L**	**CK18 serică >60U/L**	**p**	**CK18 celulară <10%**	**CK18 celulară >10%**	**p**
vârsta	<50 ani	6	1	5	<0,05	1	5	<0,2
	> 50 ani	20	13	7		9	11	
expresia PCNA	<10%	7	11	6	<0,1	9	8	<0,05
	>10%	9	3	6		1	8	
CK18 celulară	<10%	10	7	3	<0,1			
	>10%	16	7	9				
index ADN	1	6	6	0	<0,01	2	4	<0,8
	>1	20	8	12		8	12	

identificarea ei, la un nivel scăzut, în serul persoanelor aparent sănătoase. CK18 este clivată specific de caspaze în timpul procesului apoptotic, iar forma moleculară a proteinei, eliberată din celulele care mor, (forma clivată de caspaze *versus* forma neclivată), poate orienta asupra manierei de moarte celulară (apoptoză *versus* necroză) (10,11). Detectarea unor nivele crescute ale CK18 serice la pacienţi cu carcinoame mamare şi de prostată a evidenţiat potenţialul rol al acestei determinări în aprecierea eficacităţii terapiei sau pentru monitorizarea bolii (11,13).

Metoda utilizată de noi pentru măsurarea nivelelor serice de CK18 s-a bazat pe un anticorp ce identifică numai forma clivată a moleculei (TPS), cea eliberată în ser din celulele epiteliale ce mor prin apoptoză. În studiul nostru, nivelele serice ale CK18 s-au corelat statistic semnificativ cu vârsta pacientelor, 5 din cele 6 paciente cu vârsta mai mică de 50 de ani (83,3%) prezentând valori > de 60 U/L, pe care le-am considerat patologice. Dat fiind că pacientele investigate nu au beneficiat de nici un tratament adjuvant înainte de intervenţia chirurgicală, este posibil ca moartea celulară intensă, responsabilă pentru eliberarea CK18 în ser, să fie determinată de un turnover celular crescut şi, indirect, de un potenţial tumoral proliferativ crescut. De asemenea, s-ar putea specula că, în cazul pacientelor în pre-menopauză, răspunsul imun mai eficient ar fi cel responsabil de valorile crescute ale CK18 serice. Cea de-a doua ipoteză este susţinută, în cadrul lotului nostru, de rezultatele analizei potenţialului proliferativ, apreciat prin procentul de celule pozitive pentru PCNA, care a arătat că toate pacientele în premenopauză s-au înscris în grupul caracterizat de o capacitate proliferativă scăzută (< 10% celule PCNA-pozitive).

Nivelele serice de CK18 s-au corelat, de asemenea, cu indexul ADN. Aneuploidia celulelor tumorale, evidenţiată printr-un index ADN > 1, reflectă o activitate mitotică intensă a acestor celule, iar valorile crescute ale CK18 serice demonstrează că proliferarea este dublată de o rată crescută a morţii prin apoptoză.

O observaţie importantă este aceea că nu există corelaţii între nivelele de expresie a CK18 intracelulare şi valoarea serică a moleculei. Tumori cu un procent semnificativ de celule CK18 - pozitive se pot asocia cu nivele scăzute ale CK18 serice.

CONCLUZII

Valorile CK18 serice în cancerul mamar nu trebuie evaluate în mod individual, ci doar într-un context mai larg, care cuprinde determinarea nivelului de expresie al acestei molecule la nivel tisular, asociată cu determinări serologice complementare. În contextul unei neoplazii epiteliale cunoscute, o anumită valoare unică, determinată într-un anumit moment al evoluţiei pacientului, poate fi dificil de interpretat. O valoare crescută poate avea semnificaţia unei morţi celulare accelerate indusă de tratament, a unei proliferări intense sau a unui răspuns imun eficient. De aceea, pentru ca informaţia adusă de această investigaţie să poată fi corect evaluată, ea trebuie realizată în dinamică şi interpretată individual, pentru fiecare pacient în parte.

Acest studiu a fost realizat în cadrul contractelor VIASAN nr. 267 şi 268.

BIBLIOGRAFIE

1. Moll R, Krepler R, Franke WW. Complex cytokeratin polypeptide patterns observed in certain human carcinomas. *Differentiation* 1983 ; 23 (3) : 256-269.
2. Bowden PE. The human type II keratin gene cluster on chromosome 12q13.13 : final count or hidden secrets ? *J Invest Dermatol* 2005 ; 124 (3) : xv-xvii.
3. Brotherick I, Robson CN, Browell DA et al. Cytokeratin expression in breast cancer : phenotypic changes associated with disease progression. *Cytometry* 1998 ; 32 (4) : 301-308.
4. Moll R. Cytokeratins as markers of differentiation in the diagnosis of epithelial tumors. In : Hermann, Harris editors. *Subcellular Biochemistry*. Vol. 31. New York : Plenum Press, 1998, 205-262.
5. Waseem A, Gough AC, Spurr NK, Lane EB. Localization of the gene for human simple epithelial keratin 18 to chromosome 12 using polymerase chain reaction. *Genomics* 1990 ; 7 (2) : 188-194.
6. Oshima RG, Baribault H, Caulin C. Oncogenic regulation and function of keratins 8 and 18. *Cancer Metastasis Rev* 1996 ; 15 (4) : 445-471.
7. Pankov R, Simcha I, Zoller M, Oshima RG, Ben-Ze'ev A. Contrasting effects of K8 and K18 on stabilizing K19 expression, cell motility and tumorigenicity in the BSp73 adenocarcinoma. *J Cell Sci* 1997 ; 110 (Pt 8) : 965-974.
8. Buhler H, Schaller G. Transfection of keratin 18 gene in human breast cancer cells causes induction of adhesion proteins and dramatic regression of malignancy in vitro and in vivo. *Mol Cancer Res* 2005 ; 3 (7) : 365-371.
9. Iwaya K, Ogawa H, Mukai Y, Iwamatsu A, Mukai K. Ubiquitin-immunoreactive degradation products of cytokeratin 8/18 correlate with aggressive breast cancer. *Cancer Sci* 2003 ; 94 (10) : 864-870.
10. Kramer G, Erdal H, Mertens HJ et al. Differentiation between cell death modes using measurements of different soluble forms of extracellular cytokeratin 18. *Cancer Res* 2004 ; 64 (5) : 1751-1756.
11. Linder S, Havelka AM, Ueno T, Shoshan MC. Determining tumor apoptosis and necrosis in patient serum using cytokeratin 18 as a biomarker. *Cancer Lett* 2004 ; 214 (1) : 1-9.
12. Dressler LG. Controls, standards and histogram interpretation in DNA flow cytometry. *Methods in Cell Biology* 1990 ; 33 : 157-171.
13. Seregni E, Coli A, Mazzucca N, Italian Group RIA-IRMA Test, Italian Association of Nuclear Medicine. Circulating tumour markers in breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004 ; suppl 1 : S15-22.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2005 - vol. 109, nr. 4

VERIFICAREA UNUI MODEL DE SEGMENTAŢIE CARDIACĂ LA NIVELUL HEMICORDULUI STÂNG

M. Onciu, Steliana Popescu
Universitatea "Ovidius" Constanţa
Facultatea de Medicină

CHECKING A MODEL OF CARDIAC SEGMENTATION OF THE LEFT HALF OF THE HEART(Abstract) : The present work is aimed to study the distribution of the coronary arteries to the left ventricle ; 120 fresh and prepared human hearts prelevated from healthy individuals of both sexes aged 4 to 78 have been used. The denomination of the cardiac segments is the one used by Liberato, Didio & Rodrigues in 1983. Starting from this model, we seeked for sustaining or infirming arguments. We used special disection techniques, radiographs of radioopaque substances injected hearts, and corroded after plastic substances injection organs. Each ventricular segment in the left ventricle is supplied by an arterial branch (called „segmental") of the coronary arteries (left coronary artery in most of cases). The anterior interventricular branch segment (I SV or SVIA) is the area of the heart supplied by the arterial branch with the same name, originating in the left coronary artery. Depending on its length, we found a small segment (the branch did not pass over the apex of the heart, thus supplying the sternocostal surface of the heart only) in 39 cases (32,5%), and a big segment (the artery ended on the diaphragmatic surface of the heart, in the posterior interventricular groove) in 81 cases (67,5%). The lateral branch segment (II SV or SVL) includes in most of cases (78%) a part of the pulmonary wall of he left ventricle, up to the apex (Liberato et al. found a percent of 66). In the rest of cases (22%) it additionally includes a part of the diaphragmatic wall of the left ventricle. The left marginal branch segment (III SV or SVM) is a big one when it includes parts of the pulmonary and diaphragmatic walls of the left ventricle and part of the diaphragmatic wall of the right ventricle ; it is middle-sized when it includes parts of the left and diaphragmatic walls of the left ventricle ; it is considered small when it extends over parts of the left and diaphragmatic walls of the left ventricle adjacent to the pulmonary surface (36%, 40% and 24% of cases, respectively). The posterior ventricular branch segment (IV SV or SVP) includes : a small part of the diaphragmatic wall of the left ventricle close to the pulmonary surface - 52 cases (43,3%) ; the superior half of the diaphragmatic wall of the left ventricle up to the posterior interventricular septum - 19% of cases ; the superior third of the left ventricle, up to the septum - 20% of cases ; the superior part of the diaphragmatic wall of both ventricles and the superior part of the septum - 13,6% of cases. The segments are separated by intersegmental planes whose position depends of the degree of development of each cardiac segment. No significant differences were observed in what concerns the extention of the cardiac segments and the position of intersegmental planes in relation to sex. The segments can be totally independent or slightly dependent to the blood supply of the neighbouring segments. **Key words** : CORONARY ARTERIES

Cercetarea actuală continuă eforturile demarate cu mulţi ani în urmă, căutând să aducă clarificări în privinţa distribuţiei ramurilor arterelor coronare la nivel atrial, dar mai ales ventricular. S-a pornit de la ideea, acceptată încă din anii '80 de unii autori (1), că există similitudini între teritorizarea vascularizaţiei unor organe (a căror stuctură este bine precizată), precum pulmonul sau ficatul, cu cea cardiacă; mai precis, la nivel cardiac ar putea exista, ca şi în cazul acestor viscere, un anumit grad de segmentare, care să respecte distribuţia vasculară coronariană (segmente separate de teritorii avasculare sau slab vascularizate) (2). De asemenea, am avut în vedere elemente cert constatate anterior - existenţa ramurilor arterelor coronare care se distribuie predominant unui anumit teritoriu cardiac. Tehnicile chirurgicale moderne permit astăzi rezecţii ale unor porţiuni din peretele organului, precum şi revascularizarea anumitor teritorii. Rezultatele sunt încă modeste, astfel că, se impune un sprijin mai substanţial din partea ştiinţelor conexe şi în special din partea anatomiei; o reactualizare a distribuţiei ramurilor coronariene ar crea baza teoretică pentru o mai bună abordare clinico-chirurgicală. De fapt, aşa cum au susţinut numeroşi cercetători, anatomia este aceeaşi, însă interpretarea trebuie să difere. Astfel, se tinde ca distribuţia coronariană să fie văzută dintr-o altă perspectivă, aşa cum s-a întâmplat nu demult şi cu reevaluarea distribuţiei bronhice intrapulmonare care, deşi cunoscută de multă vreme, şi-a găsit destul de târziu bine-meritata aplicaţie practică (segmentectomiile pulmonare sunt astăzi operaţii de rutină). În cazul temei noastre, noua concepţie anatomică ar aduce precizări şi pe plan funcţional, permiţând în acelaşi timp şi o mai bună interpretare a coronarogramelor, o mai bună cartografiere vasculară pentru anatomoclinicieni şi chirurgi de chirurgie cardio-vasculară (3,4).

DiDio, în studii individuale (1964, 1967) sau în colaborare cu Blunk (1971) (5), Wakefield (1972,1975,1978) (6,7), a contribuit semnificativ la cunoaşterea modului de distribuţie coronariană, conturând tot mai mult concepţia segmentară cardiacă. Autorii au descris amănunţit, în prima fază la nivel atrial, originea, traiectul şi distribuţia ramurilor arteriale intramiocardice. Clasificarea făcută în urma acestor studii, având un grad bun de sistematizare este considerată şi astăzi de referinţă. Continuând cercetarea şi la nivel ventricular s-a ajuns la identificarea segmentelor cardiace, o contribuţie majoră având H. Rodrigues şi J.A. Liberato.

MATERIAL ŞI METODĂ

Studiul a fost efectuat pe 120 inimi umane prelevate de la indivizi sănătoşi de ambe sexe, cu vârste cuprinse între 4 şi 78 de ani. Am utilizat următoarele metode: disecţia pe inimi proaspete şi formolizate, injectare-corodare, injectare-radiografiere.

Metoda de injectare-corodare constă în: disecţia pericardului şi separarea celor două vase mari (arterele aortă şi pulmonară), cateterizarea ostiumurilor coronarelor, injectatarea de masă plastică colorată, corodare progresivă şi controlată (în soluţie de NaOH încălzită la 80°C), urmărindu-se îndepărtarea grăsimii epicardice şi conservarea miocardului. Răcirea preparatului s-a făcut prin scufundarea timp de o oră în apă rece sau lăsarea timp de 24 de ore la temperatura camerei.

Metoda de injectare-radiografiere: arterele coronare au fost mai întâi spălate cu ser fiziologic, apoi, prin catetere, a fost injectată o substanţă radioopacă (sulfat de bariu ultrafluid), urmată de efectuarea de coronarografii în diverse incidenţe.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Numărul segmentelor şi nomeclatura lor sunt cele propuse de Liberato, DiDio şi Rodrigues în 1983 (1). Potrivit modelului urmărit angioarhitectura inimii şi în special aranjamentului arterial determină împărţirea organului în jumătăţi - hemicordul drept şi hemicordul stâng, corespunzător ariilor vascularizate de arterele coronare omonime; limita dintre cele două teritorii este marcată de un plan medio-sagital intersegmental. În fiecare hemicord (aproximat la 1/2 de inimă) au fost găsite segmente atriale şi ventriculare. În raport cu topografia lor, de relaţiile septului interatrial sau interventricular, au fost diferenţiate segmente parietale, septale şi parieto-septale. În fine, segmentele au fost împărţite în subsegmente. Conform acestora, hemicordul stâng are următoarele segmente ventriculare:

1. Segmentul ramului interventricular anterior (I SV sau SVIA)
2. Segmentul ramului lateral (II SV sau SVL)
3. Segmentul ramului marginal stâng (III SV sau SVM)
4. Segmentul ramului ventricular posterior (IV SV sau SVP)

Am împărţit şi noi segmentele cardiace în parietale, septale şi parieto-septale, conform suprafeţei de cord vascularizată de arterele segmentale. Cele parietale sunt alcătuite din porţiuni ale peretelui exterior al inimii, segmentele septale reprezintă porţiuni ale septului interventricular sau interatrial, segmentele interventriculare: anterior şi posterior sunt parieto-septale.

Porţiunea proximală a arterei coronare stângi străbate spaţiul dintre plămân şi auriculul stâng, aici luând naştere ramurile interventricular anterior şi circumflex şi, inconstant, ca rezultat al trifurcaţiei - ramul lateral. Toate aceste zone corespund hemicordului stâng. Acesta se întinde între spaţiul interventricular anterior şi planul sternocostal adiacent al ventriculului drept. Frecvenţa segmentelor ventriculare la hemicordul stâng am găsit-o după cum urmează:

1. Segmentul ramului interventricular anterior (I SV, SVIA)

Acest segment reprezintă zona cardiacă vascularizată de ramul cu acelaşi nume. În funcţie de lungimea sa sau de modul de terminare am diferenţiat:

- în 39 de cazuri (32,5%) artera interventriculară anterioară era scurtă sau cu o lungime moderată; vasul nu depăşea incizura *apicis cordis*, distribuindu-se doar la nivelul feţei sternocostale;

- în 81 de cazuri (67,5%) artera se termină pe faţa diafragmatică, mai precis, după ce urcă în şanţul interventricular posterior, la unirea 1/3 inferioară cu 1/3 medie a acestuia; acest segment este constant, are o întindere variabilă în funcţie de distribuţia de mai sus. Astfel, în prima situaţie include porţiunea anterioară a septului interventricular, jumătatea inferioară a feţei pulmonare a ventriculului stâng, o porţiune din peretele sternocostal al ventriculului drept şi o porţiune din vârful inimii. În plus, pentru modalitatea a doua de distribuţie mai cuprinde treimea inferioară a porţiunii posterioare a septului interventricular, faţa diafragmatică a apexului şi a ambelor ventricule (în 1/3 inferioară). Segmentul în discuţie este învecinat de segmentul ramului conului arterial sau, când acest lipseşte, de segmentul ramului marginal drept (artera coronară dreaptă) şi de segmentul ramului lateral (artera coronară stângă), limitele dintre acestea fiind marcate de planul intersegmental anterior median şi, respectiv, de planul intersegmental anterior stâng. În privinţa acestui segment diferenţele faţă de studiul lui Liberato şi colab. constau în împărţirea porţiunii terminale a arterei interventricular anterioare, cei doi autori indicând trei segmente (primul până la incizura *apicis cordis*, al doilea în partea inferioară a şanţului interventricular posterior şi ultimul până în 1/3 inferioară a septului), în timp ce noi, neidentificând cazuri în care artera urcă posterior mai sus de unirea 1/3 inferioară cu 1/3 medie, am raportat două segmente. Procentual, studiul nostru a evidenţiat că artera nu depăşeşte incizura vârfului inimii în 32,5% din cazuri (faţă de 18% în studiul de referinţă şi 66% într-o cercetare personală anterioară), iar în 67,5% din cazuri o depăşeşte (Fig.1) situându-se pe faţa posterioară a şanţului interventricular

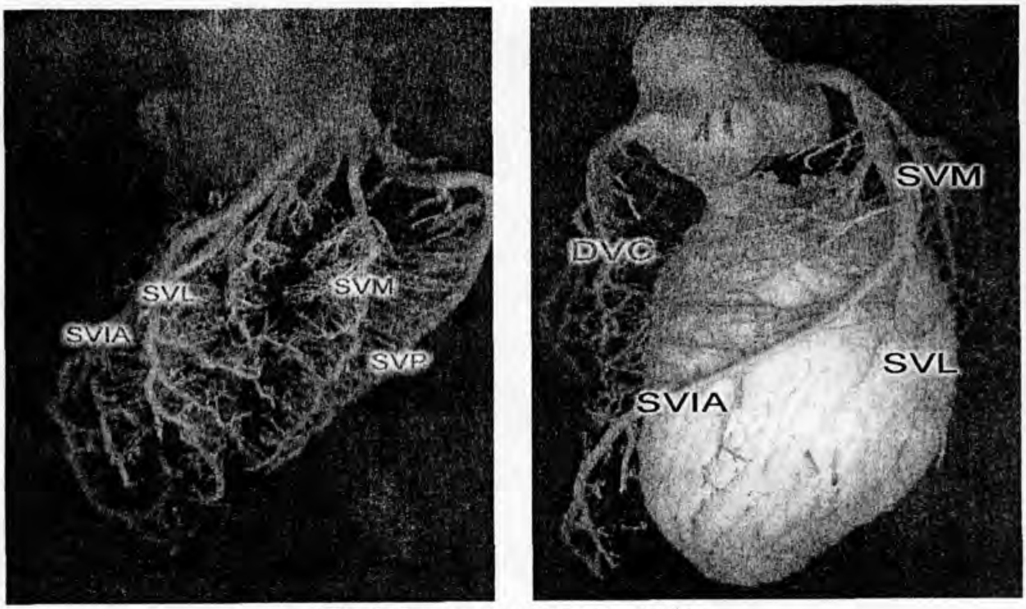


Fig. 1. Segmentele hemicordului stâng

posterior (această porţiune este împărţită de cei doi cercetători în două segmente şi are un cuantum de 82%).

2. Segmentul ramului lateral (II SV; SVL)

Cuprinde partea peretelui ventriculului stâng vascularizată de ramul lateral (ramus lateralis) al arterei coronare stângi (Fig. 1, 2). Ramul lateral poate lua naştere din descendenta anterioară (68% din cazuri), din ramul circumflex (22%) şi în unghiul format de cele două ca ram de trifurcaţie (10% din cazuri). Procentele diferă semnificativ de cele comunicate în studiul de referinţă (50%, 30%, 20%) ; în schimb, sunt foarte apropiate de cele găsite de noi într-un studiu anterior pe această temă (72%, 16%, 12%).

Suprafaţa segmentului depinde de dezvoltarea şi distribuţia acestei artere. În marea majoritate a cazurilor (78%) include o porţiune din peretele pulmonar ventricular stâng, până la apex (rezultatele lui Liberato şi colab. afirmă 66% din cazuri). În restul de cazuri (22%) cuprinde şi o porţiune a peretelui diafragmatic al ventriculului stâng. Segmentul este delimitat de segmentul ramului interventricular anterior (artera coronară stângă) şi de segmentul ramului marginal stâng (artera coronară stângă), separaţia fiind făcută de două ramuri intersegmentale : anterior stâng şi, respectiv, lateral stâng.

Rezultate asemănătoare au obţinut şi Brinck - 1949, Vastesaeger et al. - 1958, Singer - 1959, Smith - 1962, James - 1961, 1965, 1970, 1972, Paula - 1972, Gensini - 1975, Vlodaver et al. - 1976, Carvalho – 1978 (8), Grande et al. - 1982. De asemenea în accepţiunea lui Souza – 1980 (9), ramul lateral vascularizează doar porţiunea superioară a etajului pulmonar în 30% din cazuri, atinge 1/3 mijlocie a acestui plan în 24% din cazuri şi apexul în 25% din cazurile studiate.

3. Segmentul ramului marginal stâng (III SV; SVM)

Este reprezentat de acea porţiune din peretele ventricular stâng vascularizată de ramul marginal stâng (ramus marginalis sinister) desprins din artera circumflexă.

Ramul marginal stâng are o dezvoltare

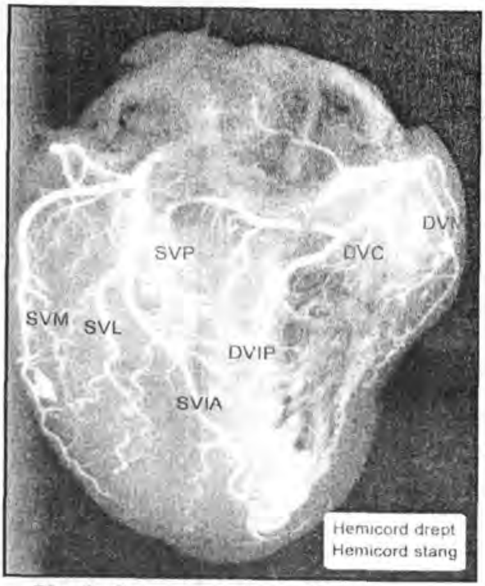


Fig. 2. Coronarografie (sulfat de bariu) incidenţă posterioară

redusă în 24% din cazuri, este mediu dezvoltat în 40% din cazuri şi foarte bine dezvoltat în 36% din cazuri. Procente oarecum diferite apar în studiul de referinţă (corespunzător: 14%, 34% şi 52%, respectiv: 19%, 42% şi 39%). În acord cu cei 3 cercetători, varietatea cu ramul marginal stâng foarte bine dezvoltat ne dezvăluie o arteră superioară volumetric şi ca distribuţie în raport cu ramul ventricular posterior.

Segmentul are o suprafaţă variabilă, funcţie de această dezvoltare a ramului arterial corespunzător. Astfel, poate include conform studiului nostru porţiuni din pereţii pulmonari şi diafragmatici ai ventriculului stâng, o porţiune din peretele diafragmatic ai ventriculului drept. În această situaţie dezvoltarea este foarte mare. Când dezvoltarea este moderată, cuprinde o porţiune a pereţilor stâng şi diafragmatic ai ventriculului stâng, iar când este minimă include o parte a peretelui stâng şi o parte a peretelui diafragmatic ventricular stâng (adiacentă feţei pulmonare).

Segmentul este localizat între segmentul ramului lateral şi segmentul ramului ventricular posterior (ambele tributare arterei coronare stângi). Separarea este făcută de două planuri intersegmentale: lateral stâng şi, respectiv, posterior stâng. Aşadar, în varietatea cu arteră marginală stângă foarte dezvoltată se pot iriga şi porţiuni din ventriculul drept (peretele diafragmatic). Artera interventriculară posterioară este dată în câteva cazuri de artera circumflexă, ajungându-se la o predominanţă stângă importantă (prin ambele ramuri).

4. Segmentul ramului ventricular posterior (IV SV; SVP)

Cuprinde porţiunea din peretele ventricular stâng vascularizată de ramul ventricular stâng posterior (ramus ventriculi sinistri posterior) ce naşte din artera circumflexă (fig. 1, 2). Dezvoltarea acestui ram este variabilă. Astfel, este slab dezvoltată în 56 de cazuri (46,6%); moderat dezvoltat în 39 de cazuri (32,5%) şi foarte bine dezvoltat în restul de 25 de cazuri (cca. 21%). Liberato, Didio şi Rodrigues au găsit pentru variantele de mai sus următoarele procente: 36% - slab dezvoltat, 26% - moderat dezvoltat şi 38% - bine dezvoltat (1).

Sigur, suprafaţa segmentului este în funcţie de gradul de dezvoltare arterială şi de distribuţie:

- o mică porţiune din peretele diafragmatic al ventriculului stâng în apropierea feţei pulmonare - 52 de cazuri (43,3%);
- jumătatea superioară a peretelui diafragmatic al ventriculului stâng până la septul interventricular posterior - 19% de cazuri;
- 1/3 superioară a ventriculului stâng, atingând septul în 20 % din cazuri;
- porţiunea superioară, a etajului diafragmatic pentru ambele ventricule şi porţiunea superioară a septului - în 13,6% din cazuri.

Delimitarea segmentului ramului ventricular posterior este realizată pe de o parte de segmentul ramului marginal stâng (artera coronară stângă) şi segmentul ramului interventricular posterior (cel mai frecvent - artera coronară dreaptă). Amintim aici posibilitatea apariţiei unui segment interventricular posterior tributar sistemului coronar drept (fig. 2) sau ambelor sisteme coronare (segmentul ramului interventricular posterior cu dublă sursă).

Separaţia este asigurată de planul intersegmental posterior stâng şi, respectiv, de planul intersegmental posterior medial.

Constatând întinderea distribuţiei ramului ventricular posterior stâng se poate aprecia că în 88% din cazuri aceasta nu depăşeşte şanţul interventricular posterior (se cantonează doar la ventriculul stâng); în restul de 12% din cazuri, această limită este depăşită, segmentul cuprinzând şi o porţiune (superioară) din peretele diafragmatic al ventriculului drept şi o porţiune (superioară) a septului interventricular. Devine, astfel, un segment parieto-septal în care artera irigă septul împreună cu altele provenite din artera coronară dreaptă.

Rezultatele noastre se situează în zona celor găsite de ceilalţi autori (12%).

Segmentele ventriculare sunt acele zone vascularizate de ramurile ventriculare ale arterelor coronare ce pot fi considerate practic independente, pot fi identificate anatomic şi patologic şi pot fi, eventual, îndepărtate chirurgical în scopul experimentale sau terapeutice.

CONCLUZII

Observaţiile noastre asupra distribuţiei ramurilor ventriculare ale arterelor coronare confirmă rezultatele unor studii anterioare, conform cărora, similar altor organe, şi la nivelul a cordului există o structură segmentară.

Folosind modelul şi nomenclatura propuse de Liberato, DiDio şi Rodrigues (1), am găsit la nivelul ventriculului stâng patru segmente: segmentul interventricular anterior, segmentul lateral, segmentul ramului marginal stâng şi segmentul ventricular posterior. Toate sunt vascularizate arterial de un anumit ram considerat „segmental" desprins din arterele coronare. Segmentele interventriculare anterior şi posterior sunt segmente parieto-septale. Segmentele sunt separate de planuri intersegmentale, care variază ca şi poziţie în conformitate cu dezvoltarea fiecărui segment cardiac.

Nu s-au identificat diferenţe notabile în raport de sex cu privire la întinderea segmentelor cardiace sau la situarea planurilor intersegmentale. Segmentele pot fi total independente, depinzând, totuşi, de vascularizaţia segmentului învecinat - variaţia teritorială a segmentelor posterioare: interventricular şi ventricular; sub acest aspect, unele au o reală dependenţă - segmente cu dublă sursă (ex. segmentul parieto-septal interventricular posterior). Totuşi, în majoritatea cazurilor anastomozele crează o dependenţă minimă, permiţând zone naturale slab vascularizate (mai rar avasculare), ce pot permite incizii chirurgicale. Aşadar, putem afirma că există o veritabilă segmentaţie cardiacă, unităţile anatomo-chirurgicale fiind cvasiindependente (nu, însă, în acelaşi grad ca la pulmon sau ficat).

Problema este marea variabilitate a distribuţiei arborelui arterial coronarian care impune de fiecare dată, înaintea unei intervenţii chirurgicale o analiză atentă pentru a distinge întinderea fiecărui segment şi situarea planurilor intersegmentale. Pe lângă aceasta investigaţiile prechirurgicale ar furniza informaţii cu privire şi la existenţa unor segmente cu dublă sursă (lipsite practic de planuri de separaţie, slab vascularizate sau avasculare) şi la localizarea cu precizie a leziunilor aterosclerotice într-un anumit segment. Deci, cunoaşterea segmentelor cardiace, a limitelor topografice şi a planurilor de separaţie oferă posibilităţi reale chirurgiei de profil în revascularizarea teritoriilor ischemice, ajută la interpretarea angiogramelor şi, probabil, nu peste mult timp, va asigura baza anatomică a segmentectomiilor cardiace.

BIBLIOGRAFIE

1. Liberato JA, DiDio LJA, Rodrigues H. Cardiac Segments in the Human Heart. *Anat Clin* 1983 ; 5 (2) : 48-53.
2. DiDio LJA. Segments of the liver : the anatomycal basis for partial hepatectomy. In : Motta PM, DiDio LJA editors. *Basic and clinical hepatology*. Hague : Martinus Nijhoff Publ, 1982.
3. James TN. The coronary circulation and conduction system in acute myocardial infarctio. *Progr Cardiovasc Dis* 1968 ; 10 : 410-415.
4. James TN. Anatomy of the coronary arteries and veins. In : Hurst JW, Logue RB editors. *The Heart*. New York : McGraw-Hill Book Co, 1970
5. Blunk JN, DiDio LJA. Types of coronary circulation in human hearts. "Types of balance and predominance" of the human coronary arteries. *Ohio State Med J* 1971 ; 67 : 596-607.
6. DiDio LJA, Wakefield TW. Origin, classification, nomenclature and incidence of the atrial arteries in normal human hearts, with special reference to their clinical importance. *Acta Cardiol* 1972 ; 27 : 565-595.
7. DiDio LJA, Wakefield TW. Coronary arterial predominance or balance on the surface of the human cardiac ventricles. *Anat Anz* 1975 ; 137 : 147-158.
8. Carvalho RG. Nomenclature and anatomy of the coronary arteries. *Arq Bras Cardiol* 1978 ; 31 : 415-420.
9. Souza LM. *Territorios arteriais ventriculares do coragio humano*. MS Thesis. Morphology. Instituto de Ciencias Biologicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 1980.

NOUTĂŢI

TELEMEDICINA - UN AJUTOR PREŢIOS PENTRU PACIENŢII CU INSUFICIENŢĂ CARDIACĂ

Insuficienţa cardiacă (IC) este o afecţiune majoră, grevată de o mortalitate ridicată. Deşi există scheme terapeutice bine definite, acestea se dovedesc ineficiente, fie prin administrarea unor doze insuficient individualizate, fie prin încadrarea diagnostică şi prognostică incorectă. Telemedicina, prin monitorizarea electrocardiogramei, a hemodinamicii şi a greutăţii, poate contribui la eficientizarea şi individualizarea tratamentului, cu atât mai mult cu cât pacientul însuşi este implicat active. Într-un studio pilot, 426 de subiecţi spitalizaţi pentru un puseu de IC (fracţia de ejecţie < 40%) au fost randomizaţi între supraveghere prin telemedicină (STM), asistenţă telefonică printr-o infirmieră (SI), respective tratamentul usual, "standard", după o repartiţie de 2 ; 2 ; 1. Comparaţia principală s-a făcut între supravegherea prin infirmieră şi telemedicină, obiectivul urmărit fiind combinat (deces + respitalizare). Mai mult de jumătate dintre pacienţi aveau peste 70 de ani, iar fracţia de ejecţie medie a lotului studiat a fost scăzută (25% ± 8). Pe parcursul a 240 de zile de supraveghere nu s-au observat diferenţe semnificative între cele două loturi principale (Si şi STM) în ceea ce priveşte obiectivul primar, dar durata medie a respitalizării a fost redusă cu 6 zile în grupul STM. Mortalitatea în lotul "standard" a fost semnificativ crescută faţă de celelalte două loturi (SI şi STM), respective 45%, 27% şi 29% (p=0,032). Acest studiu pilot subliniază pe de o parte interesul unei dispensarizări active a pacientului cu IC după externare, iar pe de altă parte arată eficienţa unei supravegheri la distanţă prin telemedicină, echivalentă cu cea dintr-un serviciu spitalicesc (Cleland JG et al. Noninvasive Home Telemonitoring for Patients With Heart Failure at High Risk of Recurrent Admission and Death : the Trans-European Network-Home-Care Management System (TEN-HMS) study. *J Am Coll Cardiol* 2005 ; 45 : 1654-1664).

Al.D. Ciochină

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2005 - vol. 109, nr. 4

METODĂ DE DIAGNOSTIC MOLECULAR AL DEFICITULUI GENETIC AL LIPOPROTEIN LIPAZEI

C.R. Ionescu[1], Elena Petrescu-Dănilă[2], Pia-Manuela Voicu[2], Irina Durbală[5], Gina Botnariu[3], Mariana Graur[3], Rodica Petrovanu[4], Iuliana Dimofte[5]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Disciplina de Biologie Celulară şi Moleculară
2 Disciplina de Biochimie
3 Disciplina de Diabet, Nutriţie şi Boli metabolice
4 Disciplina Medicină de Familie
Universitatea "Ovidius" Constanţa
Facultatea de Medicină
5 Disciplina de Biologie Celulară şi Genetică

METHOD FOR THE MOLECULAR DIAGNOSIS OF LIPOPROTEIN LIPASE GENETIC DEFICIENCY (Abstract): Modifications of plasma lipid profile is one of the major causes of a high cardiovascular risk. They can be the consequences of mutations in the gene encoding lipoprotein lipase (LPL), an enzyme that has an important role in the metabolism of plasma lipoproteins. The aim of the present study was to put into practice a method for detecting the Gly188Glu mutation in the LPL gene. The search was performed on a group of 107 patients with cardiovascular diseases and/or dislipidemias. DNA investigation consisted, in a first stage, in the enzymatic digestion of exon 5 of the LPL gene, previously amplified by the PCR reaction, with the AvaII restriction endonuclease. Three of the subjects were further investigated by the sequencing of exon 5, in order to search for the presence of other mutations. We didn't detect the Gly188Glu mutation in none of the cases, and no other mutation in exon 5 was found in the three patients tested by DNA sequencing. We conclude that the amplification-restriction method can be used for the detection of known mutations in the LPL gene, allowing an early identification of the subjects with a high cardiovascular risk and the onset of the appropriate therapy. In order to detect mutations which don't affect the recognition sequence of a restriction enzyme and eventually new mutations, the sequencing of that gene is recommended. **Key words**: LIPOPROTEIN LIPASE, MUTATION, ENZYMATIC DIGESTION, DNA SEQUENCING

Lipoprotein lipaza (LPL) joacă un rol major în metabolismul lipoproteinelor plasmatice, catalizând hidroliza trigliceridelor conţinute în chilomicroni şi lipoproteinele cu densitate foarte joasă (VLDL), în prezenţa cofactorului său, apolipoproteina CII. În felul acesta, enzima furnizează celulelor acizi graşi în vederea esterificării (în ţesutul adipos) sau a oxidării (în muşchi). Lipoliza promovată de către LPL este urmată de o serie de transformări ale particulelor lipoproteice plasmatice, care duc la formarea lipoproteinelor cu densitate joasă (LDL) şi la remodelarea lipoproteinelor cu densitate mare (HDL). LPL este o glicoproteină sintetizată şi secretată de o varietate de celule, incluzând adipocitele, celulele musculare scheletice, celulele miocardice şi macrofagele. Enzima acţionează pe suprafaţa luminală a endoteliului vascular, unde este ancorată prin lanţuri de glicozaminoglicani (1).

Gena LPL este situată pe cromosomul 8 (8p22), conţine 10 exoni şi are o lungime de 30 kb. Secvenţa sa codificatoare cuprinde 1425 pb şi este translată într-o proteină cu 478 aminoacizi, având şase domenii funcţionale (2).

Deficitul lipoprotein lipazei reprezintă una din cauzele responsabile de generarea unui profil lipidic aterogen, putând fi determinat de anomalii la nivelul genei LPL. Au fost descrise în jur de 100 de mutaţii în această genă, majoritatea fiind localizate în exonii 4, 5 şi 6, care sunt regiunile cele mai conservate filogenetic şi care conţin triada catalitică Ser^{132}, Asp^{156} şi His^{241} (3). Mutaţiile în stare homozigotă duc la apariţia deficitului familial al lipoprotein lipazei (hiperlipoproteinemia de tip I sau chilomicronemia familială), boală transmisă autosomal recesiv, având o frecvenţă de 1/ 1.000.000 (4,5). Mutaţiile în stare heterozigotă au o incidenţă mult mai mare, variind între 3-7% în populaţia generală. Ele determină scăderea activităţii LPL cu până la 50%, determinând perturbarea profilului lipidic plasmatic în sensul creşterii nivelului trigliceridelor (cu până la 75%) şi scăderii nivelului HDL colesterolului (cu până la 30%). Întrucât ambele perturbări lipidice sunt considerate factori de risc cardiovascular, indivizii respectivi au o predispoziţie crescută pentru dezvoltarea cardiopatiei ischemice (6).

Având în vedere rolul pe care îl are perturbarea activităţii LPL în fiziopatologia bolilor cardiovasculare, ne-am propus, în cadrul studiului de faţă, punerea la punct a unei metode de diagnostic al unei mutaţii în gena LPL şi anume Gly188Glu, localizată în exonul 5 (GGG›GAG). Am ales această mutaţie întrucât datele din literatură menţionează faptul că are cea mai strânsă legătură cu riscul aterogen crescut dintre toate mutaţiile descrise la nivelul acestei gene (7).

MATERIAL ŞI METODĂ

1. Lotul de pacienţi

Studiul a fost efectuat pe un lot de 107 pacienţi selectaţi din rândul celor cu afecţiuni cardiovasculare şi/sau dislipidemii, având în vedere corelaţia posibilă între un asemenea tablou clinic şi eventuala prezenţă a mutaţiei cercetate în gena LPL.

2. Investigaţii biochimice

Au constat în determinarea concentraţiilor plasmatice ale trigliceridelor (TG), colesterolului total şi HDL colesterolului (HDL-C). În acest scop au fost utilizate metode enzimatice colorimetrice, realizate cu ajutorul unor kituri BioSystems.

3. Analiza ADN-ului a presupus următoarele etape :

- *Extragerea ADN-ului genomic*

ADN-ul a fost extras din leucocite prin metoda cu fenol-cloroform, utilizând un kit Promega.

- *Amplificarea exonului 5 al genei LPL*

S-a realizat prin metoda PCR (polymerase chain reaction), într-un termociclor Eppendorf, folosind următorii primeri (8) :

- primer forward 5'-GAGCAGTGACAT GCGAATGT-3'
- primer reverse 5'-CTCCAAGTCCTC TCTCTGCA-3'.

Amplificarea fost realizată cu ajutorul unui kit Promega, utilizând următorul amestec de reacţie cu volum final de 50 μl : μl tampon 10x, 3 μl MgCl$_2$ 25 mM, 2,5 μl dNTP 4mM, câte 1 μl (soluţie 20 μM din fiecare primer forward şi reverse, 0,5 μl Taq polimerază (2,5 U) şi 200 ng ADN genomic.

Programul de amplificare a constat într-o denaturare iniţială la 94^{0}C, 5 min. urmată de 30 de cicluri cuprinzând fiecare o denaturare la 94^{0}C, 30 sec., hibridizare la 55^{0}C, 30 sec. şi elongare la 72^{0}C, 45 sec., urmate de o elongare finală la 72^{0}C, 5 min.

- *Digestia enzimatică a exonului 5*

Fragmentul de ADN amplificat a fost

digerat cu enzima de restricţie AvaII, cu ajutorul unui kit Promega, folosind următorul amestec de reacţie cu volum final de 30 µl : 2 µl tampon, 0,2 µl albumină serică bovină, 10 µl produs PCR şi 0,5 µl enzimă (3 U). Amestecul a fost incubat peste noapte la 37^0C. Verificarea digestiei s-a realizat prin electroforeză în gel de agaroză 3% (8).

- *Secvenţarea exonului 5 al genei LPL*

La trei dintre pacienţi, care prezentau un profil lipidic caracteristic unei dislipidemii severe (cazul 1 : TG 1858 mg/dl, HDL-C 27 mg/dl ; cazul 2 : TG 706 mg/dl, HDL-C 22 mg/dl ; cazul 3 : TG 403 mg/dl, HDL-C 34 mg/dl), deşi digestia cu enzima de restricţie a indicat absenţa mutaţiei Gly 188Glu, am realizat secvenţarea exonului 5 în scopul identificării altor mutaţii posibile în acest exon (Ile194Thr, Pro207Leu), care ar fi putut explica severitatea perturbărilor lipidice. În acest scop a fost utilizată metoda enzimatică Sanger cu ddNTP marcaţi fluorescent. Secvenţele au fost realizate în Laboratorul de Genetică Moleculară din cadrul spitalului Universitar Pontchaillou, Rennes, Franţa.

Într-un volum reacţional de 20 µl, s-au pipetat 3 µl de produs PCR purificat pe răşină G100, 3,2 pmoli de primeri sens (respectiv anti-sens, dar în reacţii separate), 4 µl Big Dye Terminator Mix versiunea 1.1 conţinând cele 4ddNTP fluorescente şi Taq polimeraza, 2 µl tampon 5X şi 10 µl apă millipore. Reacţia s-a realizat într-un termociclor Perkin 9700 după un program de 25 cicluri cuprinzând succesiv o denaturare de 1 min. la 96^0C, hibridizarea fiecărui primer timp de 5 sec. la 55^0C şi elongare de 4 min. la 60^0C. Produşii reacţiei de secvenţare au fost, apoi, purificaţi pe răşină G50 superfină folosind placa Multiscreen HV.

Produşii de secvenţare purificaţi au fost recuperaţi şi depuşi într-un secvenţator ABI Prism 3100. Secvenţele au fost apoi recuperate din secvenţator şi analizate cu ajutorul soft-ului Seqscape versiunea 2.1.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Din cei 107 pacienţi investigaţi, la un număr de 60 am constatat diverse perturbări ale profilului lipidic plasmatic, după cum urmează :

- 44 pacienţi cu trigliceride crescute (41% din total)
- 22 pacienţi cu HDL-colesterol scăzut (21% din total)
- 17 pacienţi cu trigliceride crescute şi HDL-colesterol scăzut (16% din total), acesta fiind segmentul cu probabilitatea cea mai mare de existenţă a unei mutaţii în gena LPL.

În urma digestiei cu enzima de restricţie AvaII a exonului 5 amplificat prin PCR de la nivelul genei LPL, urmată de electroforeza fragmentelor de restricţie, se poate obţine una din situaţiile prezentate în fig. 1. Astfel, în mod normal, în cadrul fragmentului de ADN amplificat (care are o lungime de 305 pb) există 2 situsuri de restricţie

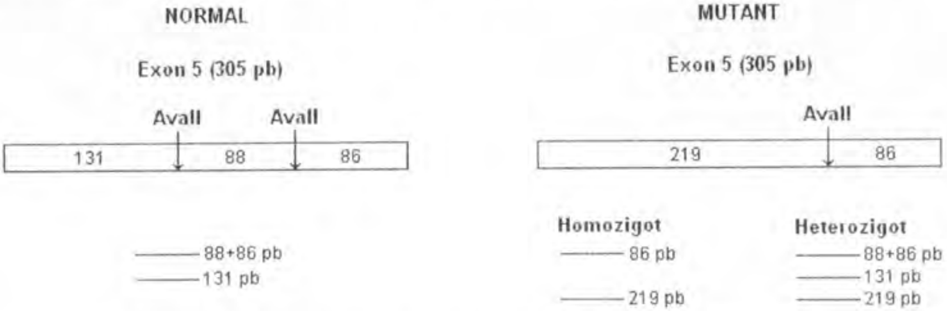


Fig. 1. Digestia enzimatică a exonului 5 cu enzima de restricţie AvaII

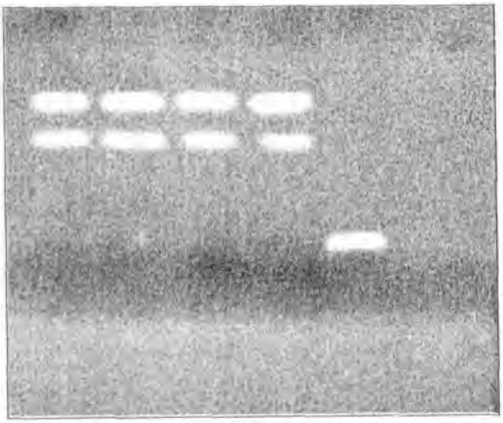


Fig. 2. Electroforeza fragmentelor de restricție la patru din cazurile studiate. În coloanele 1-4 (numerotate de la stânga la dreapta) se observă prezența a două benzi de 131 pb și respectiv 88+86 pb. Coloana 5 conține fragmentul amplificat de 305 pb nedigerat, utilizat ca martor al digestiei complete

de 305 pb) există 2 situsuri de restricție pentru enzima AvaII, astfel încât în urma digestiei se obțin 3 fragmente, cu lungimea de 131, 88 și respectiv 86 pb. Această situație generează, la electroforeză, două benzi conținând fragmentele de 131, respectiv 88+86 pb.

Mutația Gly188Glu anulează unul din cele 2 situsuri de restricție, astfel încât digestia generează 2 fragmente de 219, respectiv 86 pb. Astfel, în cazul unui individ homozigot, electroforeza va arăta două fragmente, de 219 și 86 pb, iar în cazul unui individ heterozigot vor apărea trei fragmente, de 219, 131 și 88+86 pb.

Analiza imaginilor electroforetice obținute în urma migrării fragmentelor de restricție la cei 107 pacienți investigați nu a relevat existența mutației Gly188Glu la nici unul dintre cazuri. În figura 2 este prezentată imaginea electroforetică a fragmentelor de restricție la patru din cazurile studiate.

Analiza secvențelor realizate la cei trei pacienți cu profil lipidic intens perturbat nu a relevat prezența mutației Gly188Glu și nici a unei alte mutații la nivelul exonului 5 al genei LPL. Figura 3 reprezintă secvența fragmentului de ADN din cadrul exonului 5, conținând codonul 188 la nivelul căruia am cercetat mutația Gly188Glu.

În ceea ce privește mecanismele prin care mutația Gly188Glu duce la apariția deficitului enzimatic al LPL, au fost propuse mai multe ipoteze. Această substituție este localizată în așa numita „regiune de omologie centrală" a enzimei, care care are un grad semnificativ de conservare la cele trei enzime care fac parte din familia lipazelor: LPL, lipaza hepatică și lipaza pancreatică. La lipoprotein lipază, această regiune este codificată de exonii 4, 5 și 6 și cuprinde aminoacizii triadei catalitice. Astfel, mutația ar putea împiedica modificările conformaționale care apar în cursul activării enzimei, afectând astfel accesibilitatea substratului la situsul activ (9). Pe de altă parte, studiul enzimei modificate prin mutageneză țintită relevă faptul că mutația Gly 188Glu pare să afecteze formarea și menținerea enzimei dimerice active prin perturbarea împachetării și stabilității lanțurilor polipeptidice individuale, ceea ce duce la deficiență funcțională (10).

Mutația Gly188Glu, pe care am investigat-o în acest studiu, este una din cele

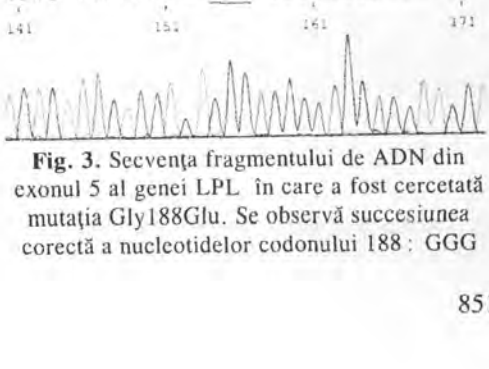


Fig. 3. Secvența fragmentului de ADN din exonul 5 al genei LPL în care a fost cercetată mutația Gly188Glu. Se observă succesiunea corectă a nucleotidelor codonului 188: GGG

aproximativ 100 de mutaţii descrise în gena LPL. Până în prezent, literatura confirmă că mutaţiile în gena LPL sunt cele mai frecvente modificări la nivelul ADN-ului cauzatoare de perturbări ale concentraţiei trigliceridelor plasmatice şi HDL colesterolului, ducând la creşterea riscului cardiovascular (6). Întrucât heterozigotismul pentru mutaţii în această genă este destul de comun, impactul lor la nivelul populaţiei ar putea fi semnificativ. Aceste date pledează pentru importanţa estimării rolului LPL în fiziopatologia bolilor cardiovasculare şi a beneficiilor potenţiale ale investigării acestor mutaţii în populaţia generală.

CONCLUZII

În cadrul acestui studiu am pus la punct o metodă de diagnostic molecular al deficitului genetic al lipoprotein lipazei, perturbare asociată cu modificarea tabloului lipidic plasmatic şi cu creşterea riscului cardiovascular. Dacă un fenotip biochimic aterogenic este caracterizat la nivelul ADN-ului, este posibilă identificarea cazurilor înainte ca fenotipul clinic să devină evident, ceea ce face posibilă instituirea precoce a terapiei.

Studiul a fost întreprins pe un lot relativ restrâns de indivizi, dar care au fost selectaţi din rândul pacienţilor a căror patologie sugera o susceptibilitate crescută de a avea mutaţii în gena LPL. Utilizând metoda digestiei enzimatice cu enzima AvaII nu am detectat, la nici unul din cazurile investigate, prezenţa mutaţiei Gly188Glu, descrisă în literatură ca fiind mutaţia din gena LPL cel mai frecvent asociată cu riscul cardiovascular crescut. La cei trei pacienţi cu perturbări importante ale metabolismului lipidic, absenţa mutaţiei Gly188Glu, precum şi a altor mutaţii în exonul 5, a fost confirmată prin secvenţarea întregului exon 5 al genei LPL.

Considerăm că pentru evidenţierea mutaţiei Gly188Glu, dar şi a altor mutaţii la nivelul genei LPL care ar putea afecta funcţia proteinei, este necesară investigarea unui lot mai mare de indivizi cu profil lipidic modificat. De asemenea, ar fi utilă realizarea unui studiu în populaţia din zona noastră geografică, în care să se determine frecvenţa alelică a mutaţiilor din gena LPL cunoscute ca fiind asociate unui risc aterogen crescut (cum sunt Asp9Asn, Gly188Glu, Asn291Ser).

Metoda digestiei enzimatice a unui fragment de ADN amplificat, descrisă aici, poate fi folosită pentru detectarea unor mutaţii cunoscute într-o anumită genă, care afectează secvenţa de recunoaştere a unei enzime de restricţie, modificând astfel imaginea electroforetică a fragmentelor digerate. Ea este relativ uşor realizabilă în ceea ce priveşte dotarea tehnică necesară şi costul său. Această metodă poate fi utilizată şi pentru investigarea unor mutaţii în alte gene de interes implicate în patologia umană, al căror diagnostic precoce poate fi important pentru instituirea în timp util a terapiei adecvate.

Pe de altă parte, în vederea cercetării unor mutaţii care nu afectează situsuri de restricţie enzimatică, precum şi a unor mutaţii noi într-o anumită genă, se recomandă metoda secvenţării acelei gene, care, însă, necesită o dotare tehnică mult mai complexă şi are un cost mult mai ridicat decât metoda amplificării - restricţiei.

BIBLIOGRAFIE

1. Benlian P, DeGennes JL, Foubert L, Zhang H, Gagné SE, Hayden M. Premature atherosclerosis in patients with familial chylomicronemia caused by mutations in the lipoprotein lipase gene. *N Engl J Med* 1996 ; 335 (12) : 848-854.

2. Deeb SS, Peng R. Structure of the human lipoprotein lipase gene. *Biochemistry* 1989 ; 28 (10) : 4131-4135.
3. Wion KL, Kirchgessner TG, Lusis AJ, Schotz MC, Lawn RM. Human lipoprotein lipase complementary DNA sequence. *Science* 1987 ; 235 : 1638-1641.
4. Reina M, Brunzell JD, Deeb SS. Molecular basis of familial chylomicronemia : mutations in the lipoprotein lipase and apolipoprotein C-II genes. *J Lipid Res* 1992 ; 33 : 1823-1832.
5. Gilbert B, Rouis M, Griglio S, De Lumley L, Laplaud P. Lipoprotein lipase deficiency : a new patient homozygote for the preponderant mutation Gly188Glu in the human LPL gene and review of reported mutations : 75 % are clustered in exons 5 and 6. *Ann Genet* 2001 ; 44 : 25-32.
6. Henderson HE, Kastelein JP, Zwinderman AH et al. Lipoprotein lipase activity is decreased in a large cohort of patients with coronary artery disease and is associated with changes in lipids and lipoproteins. *J Lipid Res* 1999 ; 40 : 735-743.
7. Monsalve MV, Henderson HE, Roederer G, Julien P et al. A missense mutation at codon 188 of human lipoprotein lipase gene is a frequent cause of lipopreotein lipase deficiency in persons of different ancestries. *J Clin Invest* 1990 ; 86 : 728-734.
8. Nordestgaard BG, Abildgaard S, Wittrup HH, Steffensen R, Jensen G, Tybjarg-Hansen A. Heterozygous lipoprotein lipase deficiency. Frequency in the general population, effect on plasma lipid levels, and risk of ischemic heart disease. *J Lipid Res* 1996 ; 37 : 727-738.
9. Emi M, Wilson DE, Iverius PH et al. Missense mutation (Gly188Glu) of human lipoprotein lipase imparting functional deficiency. *J Biol Chem* 1990 ; 265 (10) : 5910-5916.
10. Hata A, Ridinger DN, Sutherland SD et al. Missense mutations in exon 5 of the human lipoprotein lipase gene. Inactivation correlates with loss of dimerization. *J Biol Chem* 1992 ; 267 (28) : 20132-20139.

NOUTĂŢI

EFECTUL METODELOR DE ALBIRE DENTARĂ ASUPRA SUPRAFEŢEI MATERIALELOR ESTETICE DE RESTAURARE CORONARĂ

Albirea dentară reprezintă una dintre cele mai obişnuite tehnici cosmetice aplicate în stomatologie. Efectul peroxizilor utilizaţi nu se limitează doar la smalţului dentar ci pare să se extindă şi asupra restaurărilor deja existente în cavitatea orală. Autorii studiului au investigat amploarea modificărilor suferite de trei materiale de ultimă generaţie sub acţiunea a două sisteme de albire dentară dintre cele mai utilizate în cabinentele de medicină dentară : Vivastyle (Vyvadent) cu peroxid de carbamidă 10% şi Crest professional Whitestrips (Procter and Gamble) cu peroxid de hidrogen 6,5%. Materialel testate au fost un compozit cu vâscozitate scăzută - Filtek Flow (3M), un compozit condensabil - Filtek P60 (3M) şi un ormocer - Definite (Degussa). Autorii au măsurat luciul suprafeţelor eşantioanelor realizate din fiecare din aceste materiale, anterior aplicării protocoalelor de albire şi după aceea. Rezultatele analizei statistice au arătat că pentru toate materialele testate, luciul suprafeţei a fost afectat în cazul ambelor sisteme de albire, mai pregnant pentru Filtek Flow, urmat de Filtek P60 şi de Definite. În cazul primelor două materiale, valorile luciului au scăzut semnificativ mai mult în cazul utilizării sistemului Whitestrips, în timp ce în cazul materialului Definite, nu au existat modificări statistic semnificative între cele două sisteme de albire. Autorii concluzionează că medicii stomatologi ar trebui să ţină cont de modul în care tratamentele de albire ulterioare pot modifica luciul restaurării, atunci când aleg materialul de restaurare estetică, mai ales pentru zonta frontală (Yalcin F, Gurgan S. Effect of two different bleaching regimens on the gloss of tooth colored restorative materials. *Dent Mater* 2005 ; 21 (5) : 464-468).

Gianina Iovan

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2005 - vol. 109, nr. 4

NOI METODE DE CERCETARE ÎN CANCER - TISSUE MICROARRAY

M. Danciu, P. Plămădeală, Maria-Sultana Mihailovici
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
facultatea de Medicină
Disciplina de Morfopatologie

NEW METHODS IN CANCER RESEARCH - TISSUE MICROARRAY (Abstract): Cancer research advances imperiously requested for a new reliable method for biomarker tissue localization study, with standardized experimental conditions, reproducible, fast and at low-prices. Tissue Microarrays technique is the most important discovery in histopathology techniques in the last decade. It mainly consists in bringing and precisely organizing in a single paraffin block of hundreds of microcylinders from different blocks. Sections from this new block may be processed using almost all analyses (immunohistochemistry, in situ hybridization). The clear sightedness of those who developed this technique is proved by its rapid acceptance and integration in basic research, prognostic factors oncology and drugs discovery, reflected in hundreds of publications. **Key words**: TISSUE MICROARRAY, HISTOPATHOLOGY TECHNOLOGIES, CANCER

La ora actuală, în lume se alocă enorme resurse materiale şi umane pentru descifrarea mecanismelor de apariţie, dezvoltare şi progresie ale cancerului. Ţinta finală a acestor eforturi este diagnosticul preventiv, dar şi găsirea soluţiilor terapeutice eficiente.

Deşi structura genomului uman a fost complet identificată încă din anul 2001, funcţionarea zecilor de mii de gene este departe de a fi cunoscută.

Carcinogeneza este un proces gradual ce implică numeroase modificări cromozomiale şi genetice prin pierderi, amplificări sau rearanjări. Apar astfel importante alterări ale generării, transmiterii si amplificării semnalelor necesare creşterii, diferenţierii şi morţii celulare.

Individualizarea mecanismelor carcinogenezei pentru fiecare tip de cancer ar presupune studierea simultană a mai multor gene implicate în acelaşi lanţ de evenimente. Pentru a înţelege modalitatea în care se acumulează modificările genetice pe parcursul diferitelor etape ale progresiei cancerului, este necesară analiza simultană a modificărilor de structură şi număr de la nivelul cromozomilor, locilor şi genelor.

Pe de altă parte, pe măsură ce sunt descoperite noi modificări genetice prin tehnica microcipurilor (CGH-MA - Comparative Genomic Hybridization - Microarray), trebuie validată utilitatea lor ca markeri de diagnostic, în clasificare, prognostic şi terapie.

A apărut astfel necesitatea investigării comparative a sute şi mii de ţesuturi normale şi tumorale, aceasta presupunând timp, cantităţi mari de reactivi şi, nu în ultimul rând, epuizarea prin secţionări multiple a fragmentelor tisulare, limitând astfel posibilitatea efectuării ulterioare a altor investigaţii moleculare. Pentru evitarea acestor inconveniente, acum aproximativ 20 de ani, Battifora et al. au propus tehnica blocului multitisular (de tip „cârnat") (1). Ulterior, ideea a fost perfecţionată, odată cu dezvoltarea tehnicii „Tissue Microarray" (TMA) de către Kononen et al., în 1998 (2).

Principiul de bază constă în recoltarea

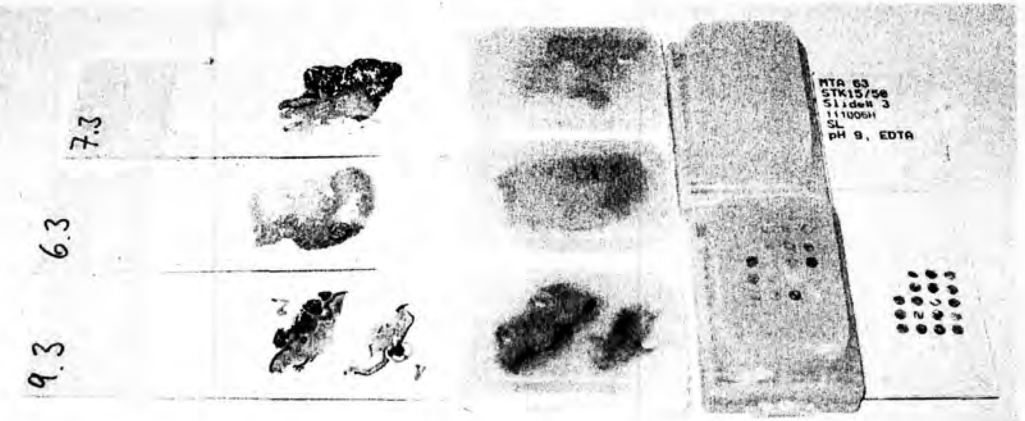


Fig. 1. Lame cu secţiuni integrale (colorate HE) din blocurile "donatoare" cu marcajul zonei ce va fi puncţionată, blocuri "donatoare", blocuri "receptor" (gol şi după transferul microcilindrilor), lama TMA (cu marcaj IHC)

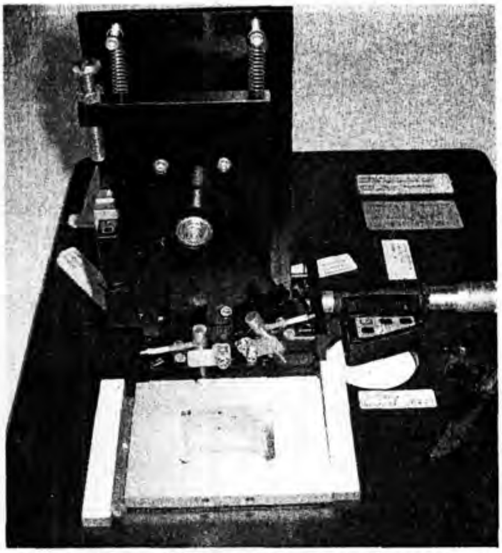


Fig. 2. Tissue Microarray cu bloc "donator" si acul pentru puncţionarea lui în poziţie de lucru

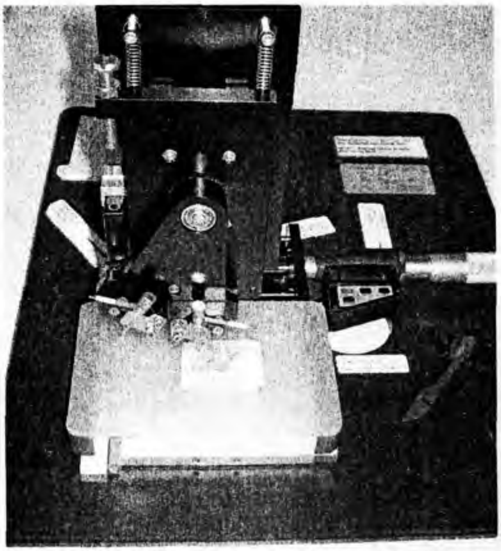


Fig. 3. Tissue Microarrayer cu bloc "receptor". Tureta are în poziţia de lucru acul pentru puncţionat blocul "receptor"

de microcilindri tisulari cu diametrul de 0,6-2 mm din blocuri „donatoare" şi reunirea lor într-un bloc de parafină gol („receptor"). Secţiunile realizate din aceste blocuri conţin zeci până la sute de ţesuturi pe aceeaşi lamă (fig. 1). Aproape orice tip de analiză (imunohistochimie, imunofluorescenţă, FISH, PCR, RT-PCR) poate fi aplicată după protocolul obişnuit.

Există aparate manuale, semiautomate şi complet automate de realizare a TMA, dar toate funcţionează pe principiul prototipului realizat de Beecher Instruments (San Prairie, WI, USA), la care vom face referire în continuare (3).

Piesa principală a aparatului ce realizează TMA este perechea de ace speciale. Acul ce puncţionează blocul „receptor" (în vederea creării unui spaţiu cilindric gol) are diametrul exterior egal cu diametrul interior al acului ce puncţionează blocurile „donatoare" (fig. 2, 3). „Miezul" conţinând ţesutul ce urmează a fi analizat este astfel „transplantat" în blocul „receptor". Între timpii de execuţie a unui bloc TMA, primul pas este unul dintre cei mai importanţi. El constă în selectarea cazurilor, marcarea zonelor reprezentative pentru leziune de pe lama cu secţiunea integrală colorată standard hematoxilină-eozină şi identificarea zonei corespunzătoare acesteia din blocul de parafina „donator". Este indicată prelevarea a câte doua fragmente din fiecare bloc "donator" - unul din centru şi altul din periferie. Unii autori recomandă utilizarea de culori diferite pentru marcarea pe lama colorată standard hematoxilină-eozină cu ţesut „donator" a zonelor cu tumoră malignă invazivă (roşu), leziuni preinvazive (negru) şi ţesut normal (albastru) (4).

În cazul blocurilor TMA cu foarte multe ţesuturi, este utilă poziţionarea din loc în loc, pe coordonate XY precise, de fragmente fără relevanţă, pentru o orientare mai uşoară în timpul citirii lamei. De asemenea, pentru creşterea preciziei, poate fi utilizată marcarea fiecărui punct tisular cu cifre şi litere, după sistemul tablei de şah (5).

Este important ca blocurile "donatoare" să conţină ţesuturi fixate şi incluse în condiţii similare.

AVANTAJE ŞI DEZAVANTAJE

Această metodă prezintă numeroase avantaje :

1. Comparativ cu metoda lui Battifora, microţesuturile sunt poziţionate mai precis prin utilizarea sistemului micrometric pe coordonatele XY, iar blocul „receptor" are capacitate crescută.

2. Diametrul mic al microcilindrilor (între 0,6 şi 2 mm) extraşi din blocurile „donatoare" limitează distrugerea acestor blocuri, permiţând şi alte prelevări. Prin secţionare obişnuită a unui bloc pot fi obţinute 150-250 de secţiuni, depinzând de atenţia şi îndemânarea tehnicianului. Aceasta înseamnă că din acel bloc pot fi studiate maxim 250 de biomolecule, reprezentând aproximativ 0,6% din cele aproximativ 40.000 de gene ale genomului uman. În schimb, prin puncţionări multiple, din acelaşi bloc se obţin câteva mii de minisecţiuni utile, dar rămâne şi suficient ţesut neafectat în blocul „donator" pentru diagnostic morfologic şi analize moleculare ulterioare (1, 2,4,5,6).

3. Secţiunile din blocul „receptor" pot conţine zeci până la mii de ţesuturi ce pot fi analizate simultan. Aceasta permite evaluarea comparativă mai obiectivă a reactivităţii între diferite ţesuturi sau între normal şi tumoral. Se exclud astfel variaţiile inerente unor determinări efectuate la distanţă în timp.

4. Prin prelucrarea simultană în condiţii identice (concentraţii identice ale reactivilor, temperaturi şi timpi de incubaţie egali, aceleaşi condiţii de spălare) a sute şi mii de ţesuturi se obţine uniformitate în experimente, crescând puterea şi precizia analizelor statistice (1,2,3,4,5,7). Micile erori de prelucrare sunt „diluate" statistic de dimensiunile mari ale cohortei de cazuri studiate (8).

5. Este o metodă rapidă de analiză a unui număr mare de ţesuturi.

6. Este o metodă ieftină prin consum redus de materiale, economiile făcute fiind direct proporţionale cu numărul de ţesuturi incluse într-un bloc „receptor".

7. Este un instrument puternic de validare a implicării în oncogeneză a modificărilor genetice evidenţiate de tehnica microcipurilor (CGH-MA), prin măsurarea specificităţii tumorale şi corelarea cu evoluţia clinică (5,6,8).

8. Poate fi folosită şi pentru ţesuturile la gheaţă, în loc de parafină utilizându-se Tissue Tek OCT Compound (Sakura Fine-

tek Europe BV, Zoeterwoude, Holland). Avantajul este evident în cazul anticorpilor disponibili exclusiv pentru secţiunile la gheaţă şi în cazul imunofluorescenţei, ţesuturile la gheaţă având o autofluorescenţă redusă (5,9).

9. Pot fi create lame martor (control pozitiv sau negativ) sau cu spectru progresiv (de la slab la puternic) al reactivităţii. Acestea pot fi folosite de mai multe laboratoare, ca element unic, comun de raportare, în controlul calităţii în imunohistochimie (5,10).

Când se analizează dezavantajele TMA, discuţiile sunt centrate pe întrebarea: „Cât de reprezentative sunt aceste mici fragmente?". Răspunsul depinde de mai mulţi factori (dar înainte ca aceştia să fie analizaţi trebuie să fie clar pentru oricine că tehnica TMA este destinată cercetării la nivel populaţional şi nu pentru diagnosticul complet al unui singur caz) (3):

1. Selectarea zonei ce va fi puncţionată (1-6).

2. Acurateţea cu care este puncţionată zona din blocul „donator", marcată pe lamă (1,2,4,5,6,7).

3. Tipul de tumoră. Tumorile heterogene (de exemplu limfomul Hodgkin, carcinomul de prostată), cele care exprimă biomarkeri heterogen (receptorii estrogenici) sau cele cu celularitate redusă (tumorile mucosecretante) pot crea dificultăţi în prelevarea unui număr suficient de elemente tumorale. Din fericire, în general, ţintele biomoleculare cu semnificaţie terapeutică sunt exprimate uniform în ţesutul tumoral (6). Cu toate acestea, există studii care confirmă rolul TMA în analiza limfomului Hodgkin (11,12) sau cancerul de glandă mamară (13).

4. Numărul de puncţii realizate dintr-un bloc „donator". Sunt suficiente 3 puncţii din zone diferite ale unui bloc „donator" pentru ca rezultatele să fie în concordanţă (peste 95% acurateţe) cu metoda secţiunilor integrale, tradiţională (4,6,14,15,16). Prelevarea de 4 sau mai multe probe din fiecare bloc „donator" nu aduce îmbunătăţiri semnificative ale concordanţei (13,16).

5. Leziunea este foarte mică (neoplazii intraepiteliale, microinvazie) şi apare riscul ieşirii din leziune pe măsură ce se efectuează secţiuni din blocul TMA.

O altă întrebare care îşi caută încă răspunsul este dacă prin TMA pot fi stabilite corelaţii certe între exprimarea unor molecule şi fenotipul tumoral sau/şi prognostic. Studii făcute pe carcinomul de glandă mamară, rinichi, vezică urinară, tiroidă, sarcoame de ţesuturi moi, au demonstrat rezultate similare între TMA şi tehnicile clasice (15,17,18).

ROLUL TMA ÎN CERCETARE

În momentul de faţă, tehnica TMA este larg utilizată în cercetare sub trei direcţii: studii de prevalenţă, studii de progresie şi studii de prognostic.

1. Studiile de prevalenţă. Se vizează evaluarea prevalenţei unui anumit marker (la nivel de ADN, ARN sau proteină) într-un bloc TMA ce conţine fie numai ţesuturi normale diferite, fie leziuni netumorale (de exemplu, din diabet, ateroscleroză), fie leziuni tumorale sau chiar culturi celulare (19-21). De asemenea, fragmentele tisulare pot proveni de la grupe populaţionale diferite (supuse unor factori de risc diferiţi) (22).

2. Studiile de progresie. Sunt studiate blocuri TMA ce conţin stadii diferite de evoluţie ale unei tumori (de exemplu, colon normal de la pacienţi cu sau fără cancer de colon, leziuni netumorale – polipi hiperplazici, leziuni premaligne – adenoame cu diferite grade de displazie, carcinoame invazive de toate tipurile histologice şi gradele de invazie, metastazele tumorale) (19,20,21, 23,24,25,26).

3. Studiile de prognostic. Se realizează utilizând blocuri TMA ce conţin tumori de la pacienţi ce au fost urmăriţi în timp (19, 21) şi unt utile în stabilirea valorii prognos-

tice a unor modificări genetice/moleculare. Astfel, un număr impresionant de studii s-a făcut pentru cancerul de vezică urinară (15), glandă mamară (27,28), prostată (23), creier (29), ficat (30), rinichi (17), colon (31,32,33), limfom Hodgkin (6), melanom malign (34).

PERSPECTIVE DE DEZVOLTARE

La numai şapte ani de la crearea sa, tehnica TMA este astăzi utilizată pe scară largă în întreaga lume. Volumul enorm de informaţii oferite de TMA generează necesitatea introducerii automatizării, de la faza de construcţie a blocului TMA până la cea a citirii secţiunilor TMA, stocării şi prelucrării datelor obţinute. În ceea ce priveşte automatizarea construcţiei blocurilor TMA, câştigul nu ar fi foarte mare, atâta timp cât aceasta etapă nu reprezintă decât aproximativ 5% din întreaga muncă. Au fost create, însă, programe de computer dedicate pentru citirea lamelor : QIFA – Quantitative Fluorescence Image Analysis (35) ; AQUA – Automated Quantitative Analysis (HistoRx, New Haven, CT, USA), iCsy (CompuCyte, Cambridge, MA, USA), ARIOL System (Applied Imaging, Newcastle Upon Tyne, UK). Există şi probleme în diferenţierea celulelor tumorale de cele normale, deocamdată încercându-se diferenţierea pe baze cantitative (scor) a intensităţii (densitate optică) şi distribuţiei semnalului emis de antigenele marcate fluorescent sau cu cromatogen. Comparativ cu imunohistochimia (pe baza de cromatogen), imunofluorescenţa este mai sensibilă şi mai liniară (8). Aceste metode sunt încă la început, rezultatele neridicându-se la nivelul celor obţinute prin citirea neautomatizată a secţiunilor marcate IHC, clasic. De aceea, cercetările sunt acum focalizate pe perfecţionarea analizei automatizate a acestora din urmă, utilizând principiul scanării lamelor cu crearea de lame virtuale, ce pot fi ulterior examinate : ACIS – Automated Cellular Imaging System (Clarient/Chromavision Medical System, San Juan Capistrano, CA, USA - http : //www.chromavision.com), BLISS system (Bacus Laboratoires, Lombard, IL, USA - http : //www.bacuslabs.com/bliss.html), ScanScope Systems (Aperio Technologies Inc., Vista, CA, USA - http : //www.aperio.com), iVISION şi GenoMx (BioGenex, San Ramon, CA, USA - http : //www.biogenex.net), Discovery-1 şi Discovery-TMA (Molecular Devices Comp., Sunnyvale, CA, USA - http : / /www.moleculardevices.com) şi multe altele. Scanarea automată a lamelor elimină disconfortul şi riscul erorilor ce pot apare la citirea unei lame cu câteva sute de fragmente tisulare. O altă sarcină a programelor automate de citire va fi de a distinge localizarea intracelulară (membranară, citoplasmatică, nucleară, mixtă) şi subcelulară (aparat Golgi, mitocondrii, reticul endoplasmic) a semnalului (36). Pentru ultimii paşi, era imperioasă adaptarea unor programe de stocare şi prelucrare sistematizată a informaţiilor obţinute, care nu au întârziat să apară (Tissue-Analytics - Tissue Informatics Inc., Pittsburgh, PA, USA - http : //www.icoria.com) (8).

În concluzie, putem spune că tehnica TMA este implicată în toate fazele găsirii de biomarkeri utili în diagnosticul precoce al cancerului : identificarea acestora, testarea şi validarea anticorpilor, analiza relevanţei clinice prin studii retrospective şi validarea unui test diagnostic. Clarviziunea cercetătorilor care au iniţiat această tehnică este demonstrată de rapiditatea cu care ea a fost acceptată şi introdusă în cercetarea fundamentală, studiul factorilor de prognostic în oncologie şi descoperirea de noi medicamente, eforturi reflectate în sutele de articole publicate.

Ţinând cont de potenţialul imens pe care îl are această tehnologie, este evident avantajul pe care l-ar aduce utilizarea ei cât mai largă în comunitatea ştiinţifică din România, în primul rând în cercetare (testarea de noi biomolecule), iar ulterior în procesul didactic postuniversitar. În plus, în condiţiile unor bugete reduse şi a preţurilor ridicate ale anticorpilor şi ale celorlalţi reactivi, tehnica TMA ar putea fi un balon de oxigen pentru cercetătorii români.

Notă : Toate link-urile au fost testate şi toate website-urile erau accesibile la data de 16 Octombrie 2005.

BIBLIOGRAFIE

1. Battifora H. The multitumor (sausage) tissue block. Novel method for immunohistochemical antibody testing. *Lab Invest* 1986 ; 55 : 244–248.
2. Kononen J, Bubendorf L, Kallioniemi A et al. Tissue microarrays for high-throughput molecular profiling of tumor specimens. *Nat Med* 1998 ; 4 : 844-847.
3. *** - *Instruction Manual. Manual Tissue Arrayer MTA-1.* 2nd ed. San Prairie, 2001.
4. Bubendorf L, Nocito A, Moch H, Sauter G. Tissue microarrayer (TMA) technology : miniaturized pathology archives for high-throughput in situ studies. *J Pathol* 2001 ; 195 : 72-79.
5. Simon R, Mirlacher M, Sauter G. Tissue microarrays. *BioTechniques* 2004 ; 36 : 98-105.
6. Fejzo MS, Slamon DJ. Frozen tumor tissue microarray technology for analysis of tumor RNA, DNA and proteins. *Am J Pathol* 2001, 159 : 1645-1650.
7. Schraml P, Kononen J, Bubendorf L, Moch H, Bissig H, Nocito A et al. Tissue microarrays for gene amplification surveys in many different tumor types. *Clin Cancer Res* 1999 ; 5 : 1966-75.
8. Giltnane J, Rimm D. Technology insight : identification of biomarkers with tissue microarray technology. *Nature Clinical Practice Oncology* 2004 ; 1 : 104-111.
9. Kallioniemi OP, Wagner U, Kononen J, Sauter G. Tissue microarray technology for high-throughput molecular profiling of cancer. *Hum Mol Gen* 2001 ; 10 : 657-662.
10. Van de Rijn M, Gilks CB. Applications of microarrays to histopathology. *Histopathol* 2004 ; 44 : 97-108.
11. Garcia JF, Camacho FI, Morente M et al. Hodgkin and Reed-Sternberg cells harbor alterations in the major tumor suppressor pathways and cell-cycle checkpoints : analyses using tissue microarrays. *Blood* 2003 ; 101 : 681-689.
12. Hedvat CV, Hegde A, Chaganti RS et al. Application of tissue microarray technology to the study of non-Hodgkin's and Hodgkin's lymphoma. *Hum Pathol* 2002 ; 33 : 968-974.
13. Camp RL, Charette LA, Rimm DL. Validation of tissue microarray technology in breast carcinoma. *Lab Invest* 2000 ; 80 : 1943-1949.
14. Hendriks Y, Franken P, Dierssen P et al. Conventional and tissue microarray immunohistochemical expression analysis of mismatch repair in hereditary colorectal tumors. *Am J Pathol* 2003 ; 162 : 469-477.
15. Nocito A, Bubendorf L, Tinner ME et al. Microarrays of bladder cancer tissue are highly representative of proliferation index and histological grade. *J Pathol* 2001 ; 194 : 349-357.
16. Rubin MA, Dunn R, Strawderman M, Pienta KJ. Tissue microarray sampling strategy for prostate cancer biomarker analysis. *Am J Surg Pathol* 2002 ; 26 : 312-319.
17. Moch H, Schraml P, Bubendorf L et al. High-throughput tissue microarray analysis to evaluate genes uncovered by cDNA microarray screening in renal cell carcinoma. *Am J Pathol* 1999 ; 154 : 981-986.
18. Hoos A, Stojadinovic A, Singh B et al. Clinical significance of molecular expression profiles of Hurthle cell tumors of the thyroid gland analyzed via tissue microarrays. *Am J Pathol* 2002 ; 160 : 175-183.
19. Nocito A, Kononen J, Kallioniemi OP, Sauter G. Tissue microarrays (TMAs) for high-throughput molecular pathology research. *Int J Cancer* 2001 ; 94 : 1-5.
20. Shergill IS, Arya M. Tissue microarrays. *Expert Rev Mol Diagn* 2004 ; 4 : 421-423.
21. Shergill IS, Shergill NK, Arya M, Patel HR. Tissue microarrays : A current medical research tool. *Curr Med Res Opin* 2004 ; 20 : 707-712.
22. Perrone EE, Theoharis C, Mucci NR et al. Tissue microarray assessment of prostate cancer tumor proliferation in African-American and white men. *J Natl Cancer Inst* 2000 ; 92 : 937-943.

23. Bubendorf L, Nononen J, Koivisto P et al. Survey of gene amplifications during prostate cancer progression by high-throughout fluorescence in situ hybridization on tissue microarrays. *Cancer* 1999 ; 59 : 803-806.
24. Saramaki O, Willi N, Bratt O et al. Amplification of EIF3S3 gene is associated with advanced stage in prostate cancer. *Am J Pathol* 2001 ; 159 : 2089-2094.
25. Park SY, Kim HS, Hong EK, Kom WH. Expression of cytokeratins 7 and 20 in primary carcinomas of the stomach and colorectum and their value in the differential diagnosis of metastatic carcinomas to the ovary. *Hum Pathol* 2002 ; 33 : 1078-1085.
26. Wattanabe A, Cornelison R, Hostetter G. Tissue microarrays : application in genomic research. *Expert Rev Mol Diagn* 2005 ; 5 (2) : 171-181.
27. Torhorst J, Bucher C, Kononen J et al. Tissue microarrays for rapid linking of molecular changes to clinical endpoints. *Am J Pathol* 2001 ; 159 : 2249-2256.
28. Rao J, Seligson D, Visapaa H et al. Tissue microarray analysis of cytoskeletal actin-associated biomarkers gelsolin and E-cadherin in urothelial carcinoma. *Cancer* 2002 ; 95 : 1247-1257.
29. Sallinen SL, Sallinen PK, Haapasalo HK et al. Identification of differentially expressed genes in human gliomas by DNA microarray and tissue chip techniques. *Cancer Res* 2000 ; 60 : 6617-6622.
30. Wang Y, Wu MC, Sham JS et al. Prognostic significance of c-myc and AIB1 amplification in hepatocellular carcinoma. A broad survey using high-throughput tissue microarray. *Cancer* 2002 ; 95 : 2346-2352.
31. Chung GG, Provost E, Kielhorn EP et al. Tissue microarray analysis of beta-catenin in colorectal cancer shows nuclear phospho-beta-catenin is associated with a better prognosis. *Clin Cancer Res* 2001 ; 7 : 4013-4020.
32. Otsuka M, Kato M, Yoshikawa T et al. Differential expression of the L-plastin gene in human colorectal cancer progression and metastatis. *Biochem Biophys Res Commun* 2001 ; 289 : 876-881.
33. Hoos A, Nissan A, Stojadinovic A et al. Tissue microarray molecular profiling of early, node-negative adenocarcinoma of the rectum : a comprehensive analysis. *Clin Cancer Res* 2002 ; 8 : 3841-3849.
34. Kielhorn E, Provost E, Olsen D et al. Tissue microarray-based analysis shows phospho-beta-catenin expression in malignant melanoma is associated with poor outcome. *Int J Cancer* 2003 ; 103 : 652-656.
35. Rao J, Seligson K, Hemstreet GP. Protein expression analysis using quantitative fluorescence image analysis on tissue microarray slides. *BioTechniques* 2002 ; 32 : 924-932.
36. Champ RL, Chung GG, Rimm DL. Automated subcellular localization and quantification of protein expression in tissue microarrays. *Nat Med* 2002 ; 8 : 1323-1327.

NOUTĂŢI

CONSUMUL DE CARBOHIDRAŢI, GLICEMIA ŞI INDEXUL GLICEMIC ASOCIAZĂ RISC CRESCUT DE COLELITIAZĂ

Efectul dietei bogate în carbohidraţi şi răspunsul glicemic asociat asupra apariţiei litiazei biliare este mai puţin documentat. Tsai et al. au prezentat rezultatele unui studiu prospectiv care a urmărit asocierea consumului crescut de carbohidraţi, glicemiei şi indexului glicemic cu incidenţa colecistectomiei într-un larg grup populaţional feminin. Timp de 16 ani, 70 408 femei (fără litiază biliară) cu vârsta între 35-61 ani au fost chestionate bianual asupra conţinutului în carbohidraţi al alimentaţiei, calculându-se cantitatea de carbohidraţi ingerată, glicemia şi indexul glicemic. După 16 ani de urmărire s-a constatat că 5 771 persoane au fost colecistectomizate pentru litiază biliară, constatându-se o frecventă asociere între consumul crescut de carbohidraţi şi colecistectomie. Pentru valorile glicemiei şi indexului glicemic riscul relativ de apariţie a litiazei biliare a fost de 1.50 şi respectiv 1.32 (Tsai C-J et al. Glycemic load, glycemic index, and carbohydrate intake in relation to risk of in women. *Gastroenterol* 2005 ; 129 : 105-112).

Camelia Cojocariu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2005 - vol. 109, nr. 4

TENDINŢE NOI ÎN CONTRACEPŢIE

A.G.T. Cozma[1], F.D. Petrariu[2]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T.Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Disciplina de Asistenţă Primară a Stării de Sănătate şi Epidemiologie
2 Disciplina de Igienă-Sănătatea Mediului

NEW TRENDS IN CONTRACEPTION (Abstract): Since the beginning of the world, the humans are trying to find methods able to allow the control of their fertility. Up to the present moment more than a hundred methods of contraception were developed, most of them being derivatives from the first hormonal used methods. The reality of the modern world has imposed the necessity of focusing the research in this field in order to develop the "ideal contraceptive". There are three main areas of research, with already encouraging results : various combinations of hormonal and barrier methods, the contraceptive vaccines, and the systemic methods for men. This article presents a synthesis of the latest contraceptive technologies available on the market, and the main areas of research in this field, separated by gender. **Key words**: CONTRACEPTIVE METHOD, IDEAL CONTRACEPTIVE, STEROID HORMONE, LONG-ACTING SYSTEMS, IMPLANTS, INTRAUTERINE DEVICE, VAGINAL PATCH, TRANSDERMAL ADMINISTRATION, CONTRACEPTIVE VACCINE.

„Nu este clar dacă insatisfacţia folosirii metodelor curente duce la abandonul metodelor eficiente sau dacă metodele disponibile sunt prea dificil de utilizat, prea scumpe sau prea complicate. Cert este că sunt necesare metode mai bune"(1) afirma recent Nancy Alexander, şefa Departamentului de dezvoltare contraceptivă din cadrul Institutului Naţional al Sănătăţii Copilului şi Dezvoltării Umane al SUA.

Rata crescută a discontinuităţii şi numărul crescut de avorturi arată că metodele contraceptive disponibile şi serviciile eşuează în satisfacerea nevoilor populaţiei, inclusiv din ţările dezvoltate. Politicile actuale în domeniu acreditează ideea că cele mai eficiente şi acceptabile metode trebuie să protejeze împotriva bolilor cu transmisie sexuală şi să fie specifice anumitor grupuri/ segmente sociale (de exemplu vârstele extreme şi femeile în perioada de alăptare). De asemenea, este necesară implicarea bărbatului în planificarea familială şi, în consecinţă, dezvoltarea metodelor de contracepţie masculină.

Contraceptivul ideal ar trebui să aibă o eficacitate crescută, siguranţă, acţiune îndelungată, reversibilitate, lipsa efectelor secundare, protecţie faţă de bolile cu transmitere sexuală, absenţa interferenţei cu actul sexual, acceptabilitate crescută şi independenţă faţă de intervenţia personalului medical. Devine astfel necesară îmbunătăţirea posibilităţilor de alegere ale pacienţilor referitor la eficacitate (teoretică, actuală), satisfacţie, vârstă, frecvenţa raporturilor sexuale, costuri şi posibilităţi financiare, efecte secundare, percepţii, raport riscuri/ beneficii, stare de sănătate, obiceiuri, medicaţie concomitentă (2). În aceste condiţii, tendinţele actuale în contracepţie includ dezvoltarea de noi sisteme, creşterea accesului, a complianţei şi lărgirea folosirii contracepţiei de urgenţă.

Literatura de specialitate arată că au fost dezvoltate mai mult de 100 de tehnologii contraceptive, majoritatea fiind modificări ale unor produse deja cunoscute sau producerea de noi sisteme de eliberare pentru steroizii deja existenţi. Puţine reprezintă achiziţii majore : vaccinurile contraceptive şi metodele sistemice pentru bărbaţi.

Metode contraceptive pentru femei sunt implantul unic, implanturile biodegradabile, dispozitivele intrauterine (DIU), inelele vaginale, *„patch"*-urile şi vaccinurile contraceptive.

Sistemele „long-acting" reprezintă un câmp fertil al cercetărilor din domeniu, căutându-se perfecţionarea în special a suporturilor, pentru o eliberare lentă, constantă şi la niveluri joase a steroizilor.

În principal, au apărut patru direcţii de cercetare : implanturile unice, implanturile biodegradabile, inelele vaginale şi „patch"-urile.

a) Implanturile pe bază de progestagen inhibă ovulaţia şi modifică glera cervicală. Nu inhibă decât parţial activitatea FSH, ceea ce permite creşterea foliculului şi deci existenţa unei sinteze de estradiol endogen. În 1998 a fost înregistrat un implant unic cu suport de etilenvinilacetat, produsul activ fiind etonogestrelul, metabolitul biologic activ al desogestrelului. Printre avantaje se numără inserţia şi extragerea facilă, efect contraceptiv imediat (8 ore de la inserţia în primele 5 zile ale ciclului menstrual), durata efectului de 3 ani. După extragere nivelul etonogestrelului devine nedetectabil într-o săptămână, iar reluarea ovulaţiei se face în luna imediat următoare. Nu necesită estrogen suplimentar, reduce proliferarea endometrului, iar modificările metabolice, hepatice şi de coagulare sunt nesemnificative. Efectele secundare sunt cele generale ale progestativelor, metroragia fiind relativ frecventă (se pare mai redusă decât în cazul implanturilor cu levonorgestrel) şi rămâne principala cauză de abandon al metodei, ceea ce impune particularizarea discuţiei cu pacienta.

Tot în cadrul „single rod" al implanturilor există produsul *„Uniplant"* cu nomegestrol acetat, 100 mcg/zi, valabil 1 an şi ST 1435 (de la denumirea progestagenului utilizat) cu eliberare zilnică de 100 mcg şi o durată a folosirii de 2 ani (3).

b) Implanturile biodegradabile au apărut din dorinţa de a elimina momentul extragerii implanturilor clasice. Astfel, au apărut *Capronor III*, implant capsulă de 4 cm cu 32 mg levonorgestrel şi durată de acţiune de 1 an, şi *Anuelle*, sistem cu 4 sau 5 perle de 8 mm cu 90% norethindron şi 10% colesterol, fiecare perlă conţine 35 mg norethindron şi durată de utilizare 1 an (3).

c) Cu o istorie de mai bine de 100 de ani şi cu o familie cu peste 120 de tipuri, *steriletul (DIU)* este folosit la ora actuală de aproximativ 12% din populaţia feminină utilizatoare de contracepţie (aproximativ 100 milioane femei). Au fost descifrate în cea mai mare parte mecanismele de acţiune : inflamaţia aseptică (caracteristică DIU nemedicate) şi efectul spermicid al ionilor de cupru. Rămân efectele nedorite : menstruaţiile abundente şi / sau dismenoreea, care au impus creearea unor noi sisteme : implantul uterin şi sistemul eliberator de hormoni.

Implantul uterin, inventat de Dirk Wildemeersch, constă dintr-un fir de polipropilenă pe care sunt ataşate şase inele din cupru şi al cărui capăt superior este fixat în miometru. Acesta a plecat de la ideea că dacă suportul din plastic al steriletului ar putea fi eliminat, s-ar putea ameliora performanţa contracepţiei intrauterine. (4).

Dispozitivele cu levonorgestrel provoacă o creştere a vîscozităţii mucusului cervical, ce devine impermeabil pentru spermatozoizi şi bacterii, provoacă o atrofie a endometrului ce devine impropriu pentru nidaţie şi scade în acelaşi timp fluxul menstrual, inhibă motilitatea şi funcţionarea spermatozoizilor şi inhibă ovulaţia într-un număr de cicluri. Deşi depinde de clinician pentru inserţie şi extragere şi există posibilitatea apariţiei *„spotting"*-ului în perioada de început, are o rată înaltă de continuitate tocmai datorită scăderii fluxului menstrual şi tolerabilităţii crescute. *Mirena* eliberează 20 μg levonorgestrel/24 ore, pe durata a 5 ani, prezintă un indice Pearl de 0,1 şi se livrează cu insertor propriu (1,3).

d) În metodele menţionate mai sus, controlul nu aparţine utilizatoarei, ci furnizorului de metodă. Din această necesitate au apărut *inelele vaginale*, o altă categorie de dispozitive cu acţiune îndelungată, ce pot elibera fie numai progesteron, fie combinaţii estro-progestative. Din prima categorie fac parte inelele eliberatoare de levonorgestrel (durată de eliberare 3 luni, 20 μg/zi), progesteron natural (durată de eliberare 3-5 luni), megestrol acetat (studiat în special în China cu durată de eliberare de 12 luni). În toate aceste cazuri pot apărea metroragii neregulate sau amenoree (caracteristice administrării progestagenilor singuri). Dezvoltarea inelelor estrogen-progestative eliberatoare doreşte rezolvarea acestei probleme. Se utilizează etinilestradiol asociat cu norethindronul acetat sau 3-keto desogestrelul (ca progestagen). *NuvaRing* eliberează 15 μg etinilestradiol şi 120 μg etonogestrel (metabolit al desogestrelului) zilnic. Inelul este montat vaginal 3 săptămâni şi apoi extras timp de o săptămână, moment în care apare sângerarea de privaţiune. Ca inconveniente: dificil pentru persoanele care nu au obişnuinţa de explorare a propriilor zone genitale şi posibilitatea unor iritaţii locale (4).

f) Administrarea transdermală câştigă tot mai mult interes în tratamente din diferite domenii: angor (nitroglicerina), vertij (scopolamina), abandonul fumatului (nicotina), hormonoterapia de substituţie (estradiol, noretisteron), terapia durerii (fentanyl), HTA (clonidină) etc. Avantajele sistemului transdermal utilizat ca şi contraceptiv rezidă în faptul că se pot folosi doze scăzute de hormoni cu eliberare continuă, şuntând în acest fel tractul gastro-intestinal şi evitând interferenţele de aici, este uşor de aplicat şi de înlocuit, este dependent de utilizator şi nu de furnizor. Se administrează 1 patch pe săptămână, timp de 3 săptămâni, urmate de o pauză de o săptămână, după care procedura se reia.

Un astfel de sistem este *Ortho Euro/ Euro Transdermal Contraceptive System* cu etinilestradiol 20 μg/zi şi norelgestromin (primul metabolit activ al norgestimatului). Nu există o diferenţă statistic semnificativă între eficacitatea patch-ului şi contraceptivele orale. Complianţa pare mai mare la patch. De asemenea, există o incidenţă crescută a reacţiilor locale, dismenoreei, discomfortului la nivelul sânilor (5).

g) Aaron Shueh şi colaboratorii au observat că o parte a receptorului hormonal este localizată în membrana celulară iar alta în spaţiul extracelular. Zona extracelulară este recunoscută de hormon înainte de a se lega de receptor. De aici ideea de a se produce mari cantităţi de segmente extracelulare de proteine de legare ale receptorilor pentru FSH, LH, TSH (hormon binding protein - BP). Aceste proteine artificiale nu produc nici o reacţie celulară. Mai mult, aceste proteine intră în competiţie cu receptorii obişnuiţi pentru legarea hormonilor, astfel că efectul FSH asupra acestora este complet blocat. În contracepţia feminină pot fi administrate atât FSH-BP cât şi LH-BP pentru prevenirea efectului FSH asupra dezvoltării foliculare sau al LH asupra ovulaţiei. Plecând de la această idee ar putea fi de asemenea posibilă contracepţia masculină deoarece celulele Sertoli testiculare sunt singurele în organismul masculin ce au receptori FSH. Blocarea receptorilor acestor celule cu FSH-BP ar afecta numai spermatogeneza, nu şi sinteza de testosteron, neinfluenţând deci libidoul. Aceiaşi cercetători au demonstrat că ovocitele şi celulele granuloasei au fosfodiesteraze diferite, ceea ce a dus la realizarea unui contraceptiv non-hormonal care să inhibe maturarea ovocitului, fără să afecteze ciclicitatea (secreţia hormonală este normală, dar ovocitul este nefuncţional) (6).

g) Vaccinurile contraceptive. Ideea creării lor a apărut din necesitatea unei metode pe termen lung cu efecte secundare minime şi conturi acceptabile. Promotorii aduc şi alte argumente: absenţa modificărilor ciclurilor menstruale, a perturbărilor metabolice sau a efectelor secundare prezente la contraceptivele hormonale. Un astfel de vaccin direcţionat împotriva unor componente ale spermatozoizilor, ovulelor sau embrionului în stadiul de pre-implantare ar trebui să producă un răspuns imunologic la cel puţin 95% din femei şi să aibă o administrarea la 12-18(24) luni interval, criterii greu de îndeplinit (3).

Mai promiţător pare un vaccin anti hCG. Acesta constă dintr-un complex imunogen format dintr-un fragment sintetic de hCG legat de toxina difterică ca transportor şi imunostimulant. Acestea sunt introduse într-o emulsie injectabilă sau, mai evoluat, într-un polimer care eliberează vaccinul pe o perioadă mai lungă, nedeterminată. Rămân o serie de probleme legate de faptul că un număr semnificativ de femei nu ating un nivel corespunzător al răspunsului imun, existând o variabilitate în durata acţiunii vaccinului, care este încă costisitor. În plus, au existat voci care au arătat că vaccinul ar putea fi administrat femeilor fără ca acestea să înţeleagă exact implicaţiile asupra fertilităţii lor, o altă problemă fiind legată de reversibilitatea metodei (7).

Metode pentru bărbaţi: contracepţia hormonală, metode de barieră, ocluzia deferenţială.

a) Încercările de responsabilizare a bărbatului în planificarea familială au dus la o serie de studii privind supresia spermatogenezei folosind diverse *preparate hormonale*. Administrarea săptămânală de testosteron enantat sau 19-nortestosteron hexiloxifenil propionat (separat) au evidenţiat diferenţe între populaţiile asiatice şi cele caucaziene în ceea ce priveşte susceptibilitatea la efectele contraceptive ale steroizilor. O asociere a levonorgestrelului cu testosteron buciclat stă la baza unor studii promiţătoare (3).

Administrarea antagoniştilor de GhRH şi testosteron este costisitoare, iar regimurile de administrare sunt inacceptabile. Rămân o serie de probleme legate de influenţa pe termen lung asupra acceptării, reversibilităţii şi impactului asupra comportamentului sexual masculin.

b) Creşterea numărului de cazuri de boli cu transmitere sexuală a reimpulsionat cercetarea în domeniul *metodelor de barieră protectoare*. S-a propus un condom realizat din poliuretan care este non-alergenic, rezistent la lubrifianţi, pe bază de uleiuri, mai rezistent mecanic la căldură şi umiditate. Replica feminină, *Femidomul*, este promovat într-o serie de ţări, o evaluare a acceptabilităţii şi eficienţei fiind în curs (3).

c) Cercetările au continuat şi pentru dezvoltarea tehnicilor de vasectomie în sensul reducerii mărimii inciziei cu scăderea consecutivă a efectelor secundare (*non-scalpel vasectomy*). *Vasocclude* este un instrument cu care se aplică clipsuri la nivelul canalelor deferente, fără exteriorizarea lor.

Injecţia directă în canalul deferent cu poliuretan sau cu silicon ar elimina în totalitate gestul chirurgical. În aproximativ 10 minute fluidul introdus se solidifică. Eficacitatea atinge 98%. Datorită unor probleme medicale apărute se încearcă înlocuirea polimerului cu silicon. Dopurile contraceptive sunt confecţionate din silicon (2 pentru fiecare vas) şi se inseră chirurgical (9).

Analizând noile tendinţe din contracepţia se pot afirma următoarele:

- cuplurile dispun astăzi de o largă gamă de tehnici contraceptive, nici una perfectă.

- terenul cercetării în domeniul contracepţiei rămâne în continuare fertil. Se descoperă noi mecanisme celulare, noi tehnologii ce deschid perspective spre clase de contraceptive diferite de cele actuale.
- îmbunătăţirea contraceptivelor deja existente, în sensul creşterii eficienţei, diminuării efectelor secundare, manevrabilităţii şi creşterii satisfacţiei cu corolarul îmbunătăţirii ratei de continuitate, reprezintă o altă perspectivă.
- în ţara noastră segmentul cel mai important al utilizatoarelor se situează în zona cu venituri mici. De aceea, problema preţurilor rămâne în continuare în discuţie, iar implicarea organismelor guvernamentale şi non-guvernamentale, o necesitate.

BIBLIOGRAFIE

1. Connell EB. DMPA : A Saga of Drug Approval in the United States. *The Female Patient* 1993 ; 18 (9) : 56-57, 60-62.
2. Abbott E. *A History of Celibacy*. New York : Scribner, 2000, 46-49.
3. *** Contraceptive Technologies in Development : *ManyLeads, Progress Slow in Outlook* 2003 ; 11 (2) : 4-8.
4. McCann MF, Potter LS. *Progestin-only oral contraception : a comprehensive review*. New York ; Ed., 2004, 28-44.
5. Hatcher RA, Trussell J, Stewart F. *Contraceptive Technology*. New York : Ed.,1994, 161-163.
6. Muha L. Frontiers of fertility. *ORGYN* 2005 ; 4 : 6-11.
7. Hardy K, Wright C, Rice S et al. Future developments in assisted reproduction in humans, *Reproduction* 2004 ; 123 (2) : 171-183.
8. Golub S. *Periods : From Menarche to Menopause*. Newbury Park : Sage Publications, 1992, 175-176.
9. Moss WM and Association for Voluntary Surgical Sterilization. *Contraceptive Surgery for Men and Women*. 2nd ed. Durant OK : Essential Medical Information Systems Inc., 1991, 76-77.

NOUTĂŢI

FACTORI PROGNOSTICI ÎN HEPATITELE MEDICAMENTOASE

Hepatitele medicamentoase reprezintă una din cauzele comune de insuficienţă hepatică acută sau colestază. Bjornsson E şi Olsson R au studiat toate cazurile suspecte raportate în Suedia (Swedish Adverse Drug Reactions Advisory Comittee) în perioada 1970-2004, analiza incluzând toţi pacienţii care prezentau valori ale aminotransferazelor de peste 3 ori valorile normale iar bilirubina de peste 2 ori valorile normale. Din 784 de cazuri raportate la 360 s-a semnalat posibila asociere cu consumul de medicamente, la 331-relaţie probabilă iar 93 au avut probabilitate înaltă de asociere cu administrarea medicamentelor. Mortalitatea globală a fost de 9,2%, variind de la 0% (nici un caz din 32) în cazul eritromicinei la 40% (6 din 15 pacienţi) după administrarea de halotan. Analizând datele s-a constatat că vârsta înaintată, valorile mari ale aminotransferazelor şi bilirubinei sunt factori predictori independenţi de mortalitate crescută în cazurile cu afectare hepatocelulară, în timp ce în formele colestatice bilirubina singură semnifică evoluţia nefavorabilă. Aceste date au stat la baza hotărârii Institutului Naţional de Sănătate din Suedia ca orice medicament nou să fie întrerupt la persoanele cu probe hepatice antorior normale în momentul în care valorile aminotransferazelor cresc de peste 3 ori valorile normale iar ale bilirubinei de peste 2 ori (Bjornsson E, Olsson R. Outcome and prognostic markers in severe drug-induced liver disease. *Hepatol* 2005 ; 42 : 481-489).

Camelia Cojocariu

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2005 - vol. 109, nr. 4

ASPECTE ACTUALE DESPRE ALIMENTAŢIA ECOLOGICĂ

F.D. Petrariu[1], Viorica Gavăt[1], A.G.T. Cozma[2]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină
1 Disciplina de Igienă-Sănătatea Mediului
2 Disciplina de Asistenţă Primară a Stării de Sănătate şi Epidemiologie

ACTUAL ASPECTS ABOUT ECO-FOOD (Abstract): Destruction and pollution of soil and ground water resources is probably the most important ecological problem facing the next generation. Checkable standards which certify healthy food products are required by the regulation on organic farming of the EU and should also be applied for conventional food production. Ecological food contains at least 95% of ingredients from an organic farming environment, without interference from pesticides, herbicides, fungicides or other chemicals and it is totally different from *dietary, functional, enriched, fortified, probiotic food.* Ecological food is more tasteful and contains more essential aminoacids, vitamin C, and micronutriments than usual food. Two major effects generated by chosing ecological food are the environmental protection and human' health improvement. Buying an ecological product represents the effect of a certain attitude. Children's nutrition starts with the most genuine ecological product: breast milk. Every parent should give to his child a healthy and tasty food, for a proper development. Decreasing artificial chemicals in the diet and the environment represents the first step to a healthier life. **Key words**: ECOLOGICAL FOOD, ORGANIC FARMING, PESTICIDES, CHILD NUTRITION

Următoarea provocare ce stă în faţa României este aderarea la Uniunea Europeană în ianuarie 2007.

În acest context distrugerea şi poluarea solului precum şi a surselor de apă reprezintă, probabil, cea mai importantă problemă ecologică cu care se va confrunta viitoarea generaţie deoarece, un principiu fundamental aplicat în toate zonele ecologice afirmă că *un sol sănătos produce alimente sănătoase, deci indirect şi indivizi sănătoşi.*

Ameninţările reale din ultima jumătate a secolului XX -dintre care doar amintim scandalul dioxinei, encefalopatia spongiformă bovină (BSE) şi folosirea medroxiprogesteron acetatului (MPA)- au aruncat practic în aer încrederea consumatorului în alimentele pe care le consumă.

Principiile de siguranţă adoptate de către UE nu trebuie limitate doar la o verificare a nivelului de reziduuri la terminarea ciclului de fabricaţie ci şi de-a lungul procesării acestora. Aceste norme -obligatorii în producerea de alimente ecologice- tind să fie aplicate şi pentru alimentele convenţionale (1).

Responsabilitatea introducerii acestor măsuri de precauţie revine deopotrivă producătorilor dar şi consumatorilor de alimente.

Alimentele ecologice, cunoscute şi ca alimente *"bio"* sau *alimente organice,* sunt produse în culturi specifice şi sunt total diferite de alimentele *dietetice, funcţionale, fortifiate, probiotice.*

Alimentul dietetic presupune o reducere sau chiar o eliminare a unui anumit nutrient, rezultând un produs fără sare, fără colesterol, fără zahăr sau vegetal. Toate aceste produse, cu o compoziţie atent modificată, servesc unui scop nutriţional bine definit.

Alimentul funcţional are în compoziţia sa suplimente vitaminice (acid folic), minerale (seleniu, calciu) sau proteice. Noi consumăm aceste alimente fie pentru a înlocui un medicament, fie pentru a ne proteja starea de sănătate (de exemplu sarea iodată sau pâinea embrio-protectoare, ce conţine acid folic).

Alimentul fortifiat are aceste caracteristici obţinute prin modificări genetice (GMO).

Alimentul probiotic sau *bioactiv* conţine microorganisme vii (de exemplu *Bifidobacteria)*.

ETICHETA ECOLOGICĂ

Această etichetă certifică faptul că produsul conţine cel puţin 95% din ingrediente provenite dintr-un mediu ecologic, unde nu se folosesc pesticide, ierbicide, fungicide sau alte substanţe chimice toxice.

Agenţia pentru Protecţia Mediului din SUA (EPA) a demonstrat utilitatea unor teste în care animalele de experienţă sau subiecţii adulţi să fie expuşi nu doar la o substanţă chimică ci la o asociaţie de substanţe, situaţie în care efectul cumulativ s-a dovedit a creşte exponenţial.

Conform aceluiaşi organism, în momentul de faţă 60% dintre ierbicide, 90% dintre fungicide şi 30% dintre insecticide sunt implicate în cancerogeneză.

De asemenea eticheta de *produs ecologic* nu este compatibilă cu:

- reziduurile metalice, influenţate de structura solului;
- prezenţa nitraţilor;
- prezenţa organismelor şi a plantelor modificate genetic (GMO), respectiv a microorganismelor vii (LMO).

Dacă discutăm despre produse ecologice de origine animală nu este admisă folosirea hormonilor sau a antibioticelor în creşterea sau tratarea animalelor ce urmează a fi sacrificate.

CARACTERISTICILE PRODUSULUI ECOLOGIC

Comparativ cu produsele obişnuite, compoziţia chimică a produselor ecologice indică:

- un procent mai mare de aminoacizi esenţiali, dar mai redus de proteine totale (determinat de folosirea îngrăşămintelor naturale);
- concentraţii semnificativ mai mari de acid ascorbic, de elemente minerale şi de micronutrienţi (Fe, F, Zn, I, Cu, Se, polifenoli, fitosteroli);
- lipsa aditivilor chimici de sinteză (conservanţi, coloranţi, îndulcitori, emulgatori).

Comparativ cu alimentele obţinute prin metode moderne, nivelul emisiei de biofotoni la alimentele ecologice este semnificativ mai mare, deci acestea pot transmite o cantitate mai mare de energie unui potenţial consumator.

Din punct de vedere organoleptic:

- este un fapt demonstrat că alimentele ecologice au un gust (certificat de indicatorul *Brix)* şi un miros mai plăcut;
- culorile produselor ecologice sunt de cele mai multe ori mai terne decât ale produselor clasice;
- consistenţa (textura) produselor ecologice este inferioară produselor obişnuite;
- studiile derulate pe animale de experienţă au indicat preferinţa netă a acestora pentru alimentele ecologice.

EFECTELE CONSUMULUI DE ALIMENTE ECOLOGICE

Protecţia mediului reprezintă cel mai important efect indirect generat de consumul de alimente ecologice. Neutilizarea pesticidelor de sinteză în fermele ecologice reduce poluarea mediului dar scade productivitatea. Analizând însă eficienţa procesului (definită în această situaţie ca fiind raportul dintre cantitatea de fructe/legume ecologice obţinute şi energia consumată în acest scop) aceasta este mai mare comparativ cu procedeele clasice, deoarece aportul de energie este mult mai redus (2).

Reducerea folosirii de pesticide, ierbicide şi fungicide are un efect benefic pentru fiecare dintre noi deoarece aceste substanţe reprezintă factori de risc pentru populaţia generală.

Apariţia speciilor mutante de insecte şi fungi a accentuat consumul de substanţe chimice. De exemplu, în SUA se folosesc de 10 ori mai multe pesticide decât acum 50 de ani (250.000 tone, în valoare de 5 miliarde USD). De asemenea, procentul recoltelor compromise datorită dăunătorilor s-a dublat de la 7 la 14%.

Persoanele care lucrează într-o fermă obişnuită prezintă afecţiuni respiratorii, neurologice şi dermatologice mult mai frecvent decât în populaţia generală.

PROFILUL CONSUMATORULUI DE PRODUSE ECOLOGICE

Conturarea unui profil al consumatorului de produse ecologice este extrem de utilă, dar nici un chestionar, oricât de atent ar fi conceput, nu poate să surprindă care aspecte determină obiceiurile alimentare: frica, emoţiile sau interesele financiare.

Opţiunea pentru un aliment ecologic poate fi susţinută de:

- lipsa de încredere în produsele convenţionale;
- conştientizarea importanţei alimentaţiei sănătoase pentru conservarea stării generale de sănătate;
- disponibilitatea de a plăti în plus pentru calitate;
- calitatea superioară a produselor ecologice;
- faptul că este "la modă" să consumi alimente ecologice.

Pornind de la aceste criterii, persoanele care acceptă ideea de produs ecologic pot fi clasificate în: cumpărători frecvenţi, ocazionali, incidentali.

Datorită scandalurilor ecologice intens mediatizate a crescut interesul pentru natură şi mediu, iar din anii '90 termeni ca *sănătate, bunăstare* şi *conştiinţa unui mod de viaţă sănătos* au intrat în vocabularului omului modern.

Dintre ţările europene, Germania reprezintă cea mai mare piaţă de desfacere a produselor ecologice (81 milioane de consumatori). În acestă ţară între 2001-2005 alimentele ecologice şi-au modificat cota de piaţă de la 2.9% la 5.5%.

Modificările în preferinţele consumatorilor au fost sintetizate de Reimar von Alvensleben et al. astfel:

- tinerii sunt mai radicali în aprecieri decât vârstnicii, deşi tinerii din acest moment sunt mai puţin critici decât tinerii de acum 10 ani;
- alimentele ecologice sunt considerate de către tineri mai sănătoase decât cele convenţionale, dar nu întotdeauna le consumă cu plăcere;
- responsabilitatea pentru propria stare de sănătate creşte odată cu vârsta;
- vârsta medie a consumatorului de produse ecologice este în creştere(3).

În România alimentele ecologice sunt mai scumpe cu 30 până la 400% mai mult decât celelalte produse alimentare de pe piaţă. Produsele solicitate de către consumatorii români în anul trecut au fost doar: *zahărul brun ecologic, pâinea de secară, budinca şi laptele vegetal.*

Deoarece piaţa autohtonă de alimente ecologice este în structurare, anul trecut peste 90% dintre produsele ecologice de origine vegetală s-au exportat în Italia, Germania, Elveţia şi Olanda, Polonia.

Distribuitorii care importă produsele ecologice finite afirmă că "nu există o educaţie a românului faţă de aceste produse".

IMPACTUL ALIMENTAŢIEI ECOLOGICE ASUPRA CREŞTERII ŞI DEZVOLTĂRII COPIILOR

Adulţii sunt responsabili de buna derulare a procesului de creştere şi dezvoltare a copiilor de la naştere şi până la terminarea adolescenţei. Mediul pe care un părinte îl asigură copilului său este esenţial pentru viitoarea lui stare de sănătate.

Alimentaţia nou-născutului începe cu cel mai autentic produs ecologic: *laptele de mamă*. Acest produs ecologic este recomandat tuturor copiilor, inclusiv prematurilor şi celor cu greutate mică la naştere, deoarece asigură cantităţi optime de nutrienţi.

În ciuda eforturilor companiilor producătoare de produse similare laptelui matern, nici o formulă adaptată nu poate echivala beneficiile majore ale acestuia.

De altfel, atât Organizaţia Mondială a Sănătăţii (OMS) cât şi Academia Americană de Pediatrie (AAP) recomandă alăptarea copilului la sân până la vârsta de 2 ani.

Copiii, şi în special antepreşcolarii, consumă o cantitate mai mare de alimente raportat la greutatea lor corporală, comparativ cu adulţii şi în plus au un meniu mult mai puţin variat (4). Efectul constă în ingerarea unei cantităţi de pesticide / kg corp mai mare decât la adult. (National Research Council, 1993). Pe de altă parte, expunerea la acţiunea pesticidelor în timpul perioadei de sugar şi antepreşcolar, chiar la niveluri mici, poate determina perturbări în reglarea hormonală a procesului de creştere şi dezvoltare, cu consecinţe grave pentru tot restul vieţii (5).

Un părinte conştient de rolul său formativ trebuie să atingă trei obiective majore, respectiv să îşi înveţe copilul *cum, când* şi *ce să mănânce*. Misiunea nu este uşoară deoarece majoritatea copiilor au gustat deja produse alimentare aromatizate şi colorate artificial, hipovitaminice şi hipercalorice.

Sume imense de bani sunt investite anual în vedete, psihologi, specialişti în marketing şi în jucării pentru a manipula preferinţele alimentare ale copilului.

De partea cealaltă se situează problema costului ridicat al acestor alimente ecologice cu implicaţii atât la nivelul producătorilor dar mai ales la nivel familial. Producătorii de alimente ecologice, inclusiv cei români, pot reduce preţul de cost în special prin stimularea cererii de astfel de produse. La nivelul fiecărei familii, gestionarea eficientă a resurselor poate intra în conflict cu adoptarea unor decizii "corecte". Dacă însă privim copiii ca fiind cea mai importantă resursă, preţul alimentelor ecologice se dovedeşte a fi unul acceptabil.

În concluzie, ce pot face părinţii ?

- Să stimuleze consumul de fructe, legume şi cereale de cel puţin 5 ori/zi;
- Să folosească cât mai puţin alimentele procesate;
- Să acorde mai mult timp pregătirii meselor deoarece lipsa de timp duce la folosirea unor produse semipreparate, conservate, cu adaos de emulsifianţi, aromatizanţi şi potenţiatori de gust. Sunt autorizaţi peste 2000 de aditivi alimentari dar nu există pentru toţi studii legate de efectele lor toxice.
- Să solicite forurilor competente interzicerea reclamelor la alimentele destinate copiilor sau care sugerează efecte benefice discutabile.
- Să elimine substanţele chimice indezirabile din alimentaţie dar şi din mediu, lucru care ne va face pe toţi mai sănătoşi.

BIBLIOGRAFIE

1. Benbrook CM. Why food safety will continue driving growth in demand for organic food. *EcoFarm Conference,* Monterey California, 2003.
2. Baker B, Benbrook CM, Groth E, Benbrook KL. Pesticide residues in conventional, integrated pest management (IPM)-grown and organic foods: insights from three US data sets. *Food Additives and Contaminants* 2002 ; 19 (5) : 427-446.
3. Fricke A, Alvensleben R v. Consumer Attitudes towards Organic Food and an Application of Cohort Analysis 1984-1994. *Lehrstuhl fhr Agrarmarketing, Universität Kiel* 1997 ; 1 : 23.
4. Guillette EA, Meza MM, Aquilar MG, Sotto AD, Garcia IE. An anthropological approach to the evaluation of preschool children exposed to pesticides in Mexico. *Environmental Health Perspectives* 1998 ; 106 (6) : 347-353.
5. Qiao D, Seidler FJ, Padilla S, Slotkin TA. Developmental neurotoxicity of Chlorpyrifos : What is the Vulnerable Period? *Environmental Health Perspectives* 2002 ; 110 (11) : 1097-1103.

NOUTĂȚI

UN POTENȚIAL MARKER AL RISCULUI CARDIOVASCULAR LA COPII CU BOALĂ RENALĂ CRONICĂ

Un nivel crescut al peptidului natriuretic tip B (BNP) este o trăsătură a afectării structurale și funcționale a ventriculului stâng (VS). Măsurarea BNP circulant s-a dovedit a fi un test de diagnostic sensibil și specific pentru insuficiența cardiacă congestivă și sindromul coronarian la adult. În plus, nivelul BNP constituie un marker predictiv puternic pentru un viitor eveniment cardiovascular. În populațiile de adulți cu risc cardiovascular crescut (hipertensivi sau cu boală renală cronică), creșterea BNP poate prognoza morbiditatea și mortalitatea de cauza cardiovasculară atât la pacienții simptomatici cât și la cei asimptomatici. Deși în literatura medicală referitoare la adulți este tot mai evidentă valoarea predictivă a BNP, datele la copii se rezumă la cazurile de boli congenitale de cord. Este binevenită analizarea posibilității de aplicare a acestui marker biologic la copiii cu boală renală cronică (Ariceta G, Brooks E.R, Langman CB, Assessing cardiovascular risk in children with chronic kidney disease. B-type natriuretic peptide : a potential new marker. *Pediatr Nephrol* 2005 ; 12 : 1701-1707).

Mihaela Munteanu

O NOUĂ METODĂ DE DIAGNOSTIC AL TUMORILOR HEPATOBILIARE ?

Diagnosticul precoce al tumorilor hepatobiliare este limitat de performanțele metodelor diagnostice : sensibilitatea tehnicilor imagistice este limitată în stadiile incipiente, citologia secreției biliare este dificilă. Studii efectuate in vitro pe fragmente de țesut hepatic prin rezonanță magnetică spectroscopică au arătat modificări în metabolismul fosfolipidic la pacienții cu cancere hepatobiliare. Khan et al. au analizat spectofotometric cu ajutorul rezonanței magnetice nucleare eșantioane de bilă recoltată (prin colangiopancreatografie endoscopică retrogradă sau în timpul colecistectomiei laparoscopice) de la 25 de pacienți (13 cu tumori primare sau secundare și 12 cu patologie non-tumorală). Nivelele de fosfatidilcolină au fost variabile dar semnificativ mai reduse în bila pacienților cu patologie tumorală decât în celelate cazuri. Sub rezerva că reducerea fosfatidilcolinei poate avea și alte cauze (polimorfismul genei ce intervine în excreție colinei, reacție la radioterapie etc.) spectofotometria bilei prin rezonanță magnetică nucleară pare o metodă promițătoare în diagnosticarea precoce a cancerelor hepatobiliare (Khan SA et al. Proton and phosphorus-31 nuclear magnetic spectroscopy of human bile in hepatopancreaticobiliary cancer. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005 ; 17 : 733-738).

Camelia Cojocariu

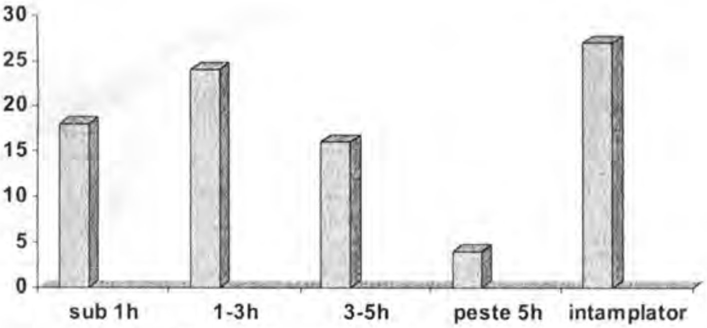


Fig. 2. Timpul zilnic petrecut la calculator de elevi

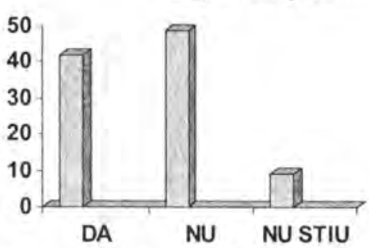


Fig. 3. Utilizarea calculatorului este favorabilă dezvoltării psiho-motorii ?

În legătură cu ce cred părinţii despre influenţa utilizării calculatorului asupra rezultatelor şcolare s-au obţinut următoarele rezultate: afirmă că *da*, utilizarea calculatorului duce la obţinerea rezultatelor şcolare mai bune 37% din părinţi, 42% *nu*, 20% *nu ştiu*.

Totuşi, elevii care utilizează mai mult calculatorul nu menţionează că au rezultate şcolare slabe şi nici plângeri din partea profesorilor. Cei care spun că petrec mai mult de 5h/zi la calculator nu sunt consideraţi de părinţi ca având rezultate slabe.

Părinţii consideră că pentru ca rezultatele şcolare să se îmbunătăţească copii ar trebui să utilizeze calculatorul în medie 1,5h/zi şi 4,8 ore/ zi pentru a influenţa în mod negativ rezultatele şcolare.

Este important să subliniem aici că modul în care îşi apreciază elevii rezultatele şcolare este similar cu cel al părinţilor, lucru dovedit de procentele apropriate cu privire la evaluarea performanţei. Acest lucru este susţinut de corelaţia puternică între răspunsurile părinţilor şi a copiilor ($p< 0,01$).

Cu privire la influenţa utilizării calculatorului de către copii de vârstă mică (5-8 ani) asupra dezvoltării psiho-comportamentale s-a evidenţiat o părere generală defavorabilă: *da* 19%, *nu* 41%, *nu ştiu* 8%.

Un alt aspect important urmărit este cel al comunicării dintre copil şi părinte în legătură cu activităţile acestora la calculator:

- 62% din părinţi discută cu copii despre modul în care aceştia utilizează calculatorul, iar 24% dintre părinţi declară că copii *adesea* povestesc ceea ce fac la calculator şi 55% din copii doar *ocazional*.
- 47% dintre elevi recunosc că părinţii încearcă să le reducă timpul pe care ei îl petrec la calculator şi la 23% din elevi părinţii chiar vor să le impună un program de utilizare a calculatorului.

Se constată corelaţii semnificative între răspunsurile la itemii echivalenţi privind comunicarea părinţi-copii şi frecvenţa discuţiilor raportate ($p<0,01$).

Prin acest studiu am încercat să identificăm şi aspecte ale dependenţei de calculator la elevii de gimnaziu şi liceu. Astfel de cercetări sunt realizate şi în alte ţări.

Am găsit următoarele rezultate:

- Dintre elevi 14% afirmă că le este greu să se *oprească* atunci când sunt la calculator şi la 37% acest lucru se întâmplă *uneori*.
- Nu spun adevărul părinţilor în legă-

tură cu ceea ce fac la calculator 5,8%.

- Lipsesc de la şcoală pentru a merge la Internet-Café 4,3%.
- Foarte puţini elevi recunosc că utilizează calculatorul mai mult timp decât îşi propun iniţial.
- Dintre părinţi 11% *nu au întrerupt* activitatea de la calculator a copilului iar 3% dintre copii nu acceptă să se oprească din lucrul de la calculator atunci când li se cere de către părinţi.
- Majoritatea elevilor afirmă că preferă să-şi petreacă timpul liber cu prietenii dar şi la calculator, în acelaşi timp părinţii afirmă despre copiii că ar prefera să utilizeze calculatorul decât să se întâlnească cu prietenii.
- Se constată modificarea programului de somn:
  - 1,4% dintre elevi afirmă că dorm sub 5h pe noapte iar 32% declară că stau noaptea la calculator.
  - 75% dintre părinţi spun despre copiii că nu utilizează noaptea calculatorul, dar 5,8% afirmă că aceştia stau în mod frecvent noaptea la calculator.
- În ceea ce priveşte realizarea altor activităţi de către copii, părinţii declară că 1-2 zile/spt. aceştia sunt dispuşi să facă şi alte activităţi iar 1,5% dintre părinţi spun că niciodată copiii nu fac altceva decât îşi petrec timpul la calculator.
- Dintre părinţi 10% nu ştiu ce ar prefera copiii lor dacă aceştia ar trebui să aleagă între a-şi petrece timpul liber cu familia sau cu prietenii şi calculator.
- Copiii preferă să-şi caute noi prieteni pe internet, 27% *da,* dar nu şi să se întâlnească cu ei. ($p<0,05$).

În urma cuantificării acestor date a rezultat un procent de 1,4% dintre elevi care ar utiliza în mod excesiv calculatorul.

Elevii afirmă că scopul pentru care utilizează calculatorul este de informare pe internet (35%) şi pentru jocuri (35%), chat (20%), teme (10%).

Emisiunile TV. preferate sunt : filme 49%, divertisment 38%, ştiri 21%, restul emisiuni cu noutăţi despre calculatoare.

Jocurile preferate de subiecţii incluşi în studiu :

- Primele două jocuri aflate in topul preferinţelor sunt Need for Speed (34%) şi Counter Strike (29%). Influenţa asupra dezvoltării tinerilor nu este cunoscută ; singurul efect constatat este cel de creare a unei dependenţe faţă de jocurile ce solicită un foarte scurt timp de reacţie. Astfel, utilizatorul frecvent are tendinţa de a juca cât mai mult, la intervale scurte de timp, pentru a obţine rezultate cât mai bune la acel joc.
- Pe locul trei în topul preferinţelor se află jocurile de tip „divertisment" (14%).
- Jocurile tip „strategie" au şi ele un loc important în acest clasament. Ele solicită elaborarea unor scheme tactice şi o anumită gândire logică dar acestea şi durează mai mult timp până la terminarea lor ; de asemenea, jocul pe echipe favorizează o oarecare dependenţă.
- Alte jocuri de tip „shooter" se află în clasament ; nu toate sunt însă violente, unele implicând şi elemente de strategie.

DISCUŢII

Scopurile, utilizării calculatorului sunt variate : de la explorare (surfing şi searching), comunicare (instant messaging, emailing, chat rooms) şi până la distracţie (jocuri, muzică, videoclipuri etc.) (4). Astăzi copii şi adolescenţii folosesc computerul în mod frecvent pentru lecţii, părinţii considerând internetul o importantă sursă de educaţie. Utilizarea calculatorului este :

1) O activitate sedentară devenind un important factor de risc pentru obezitate.

2) Poate duce la disconfort/tensiune la nivelul muşchilor spatelui, poziţii vicioase ale coloanei vertebrale (scolioze, cifoze) (6).

3) Poate determina tendinite, numite chiar nintendinite (după numele jocului Nintendo), caracterizate prin durere severă la ni-

velul tendonului extensorului degetului mare drept urmare a repetatelor apăsări pe butoane în timpul jocului (6).

4) Favorizează apariţia crizelor epileptice (epilepsia fotosenzitivă este determinată de „licăririle frecvente" sau imaginile rapide luminoase) (7).

Unul din cinci copii, care deţin un computer, îşi petrece mai puţin timp dormind cu 2 până la 5 ore decât proprii părinţi la aceeaşi vârstă. Rezultatele au fost obţinute în urma interogării a peste 1000 de părinţi care au instalat copiilor un calculator în dormitor (8).

Doar 2% din copii (13-17ani) petrec mai mult de 8h pe săptămână la calculator pentru jocuri şi aceasta nu influenţează timpul petrecut de copii la TV. Totuşi, se constată o scădere a timpului destinat activităţilor sportive sau sociale (1).

Utilizarea îndelungată a calculatorului duce la: retragere socială, introversie, agresivitate verbală sau fizică, comportament exploziv-impulsiv în situaţia în care utilizatorului i se cere să facă altceva. Folosirea internetului poate interfera cu procesul de dezvoltare a psiho-sexualităţii. S-a văzut o tendinţă de erodare a autorităţii parentale. Aceasta depinde de tipul de activitate realizată la calculator şi de timpul petrecut în faţa ecranului (5).

Mai mult, unul din cinci copii cu vârste cuprinse între 8-18 ani au declarat că au computer în dormitor. Aceasta duce la izolare şi scade timpul pentru alte activităţi sociale, interferând cu dezvoltarea şi menţinerea prieteniilor, 60% din ei petrec timpul singuri în faţa calculatorului (8).

Un nivel moderat de utilizare are impact social minor, dar utilizarea excesivă (peste 30h/săptămână) şi jocurile violente pot duce la creşterea comportamentului agresiv şi a ostilităţii.

Un studiu pe copii din clasa a VII-a şi a VIII-a evidenţiază că 50% din aceştia preferă jocuri ce conţin teme violente. Părinţii adesea nu evită nici jocurile care au titluri violente (9).

Dintre elevi 37% afirmă că utilizează calculatorul *zilnic* şi *34% între 1-3h/zi*. Se evidenţiază o tendinţă de a utiliza în mod patologic calculatorul la cei 4% dintre elevi care petrec *mai mult de 5h/zi*. Se constată corelaţii semnificative între răspunsurile la itemii echivalenţi privind frecvenţa ($p<0,05$) din cele două chestionare. Răspunsurile la itemii care încearcă să surprindă măsura utilizării calculatorului şi cei referitori la măsura utilizării Internetului corelează semnificativ ($p<0,01$), deci validează onestitatea răspunsurilor. De aici putem deduce că cei care spun că utilizează mult calculatorul stau mult pe internet.

Un studiu naţional condus de Annenberg Public Policy Center din Washington, 2002, arată că majoritatea părinţilor care au calculator acasă sunt îngrijoraţi în legătură cu modul în care utilizarea îndelungată a acestuia poate influenţa dezvoltarea copilului. Totuşi ei cred că există şi avantaje ale utilizării: dezvoltarea creativităţii, creşterea performanţei şcolare, ajutor în realizarea temelor, mijloc de comunicare. (8)

Procentul ridicat al părinţilor *(20%)* care răspund că *nu ştiu,* indică faptul că ei nu ştiu dacă utilizarea îndelungată a calculatorului se reflectă în rezultatele şcolare.

Deşi opiniile privind influenţa utilizării sunt mai degrabă negative, doar 25% dintre părinţi consideră că din cauza utilizării excesive a calculatorului elevul neglijează pregătirea şcolară. Cei care consideră rezultatele şcolare nesatisfăcătoare sunt aceia care incriminează utilizarea calculatorului în neglijarea pregătirii şcolare şi în obţinerea rezultatelor nesatisfăcătoare (pierdere de timp).

Dintre părinţi 62% discută cu copii despre modul în care aceştia utilizează calculatorul şi 47% dintre elevi recunosc că părinţii încearcă să le reducă timpul pe care ei îl petrec la calculator.

Kimberly Young (1996) a elaborat o listă de simptome pentru dependenţa de calculator pornind de la criteriile de diagnostic DSM-IV pentru jocul de noroc patologic (10,11):

- sentimentul că este preocupat permanent de calculator;
- simte că trebuie să petreacă tot mai mult timp la calculator pentru a ajunge la o stare de „bine";
- incapacitatea de a controla timpul petrecut la calculator;
- senzaţia de iritabilitate, tristeţe când se opreşte din utilizarea calculatorului;
- foloseşte calculatorul pentru a scăpa de probleme, pentru a-şi „ridica moralul";
- minte familia şi prietenii pentru a putea prelungi timpul dedicat calculatorului;
- riscă pierderea relaţiilor sociale, a serviciului, oportunităţile pentru carieră profesională sau educativă;
- devine neliniştit odată ce a înterupt activitatea on-line şi se gândeşte la cea viitoare.
- rămâne conectat mai mult timp decât era prevăzut.

În urma cuantificării rezultatelor obţinute un procent de 1,4% dintre elevi ar utiliza în mod excesiv calculatorul.

Jocurile preferate de elevi sunt Need for Speed (34%) şi Counter Strike (29%). Aceste două jocuri solicită foarte mult timpul de reacţie al utilizatorului, neimplicând reflecţia asupra acţiunii. Mai mult, jocul Counter Strike este deosebit de violent, fiind folosit la origine ca joc destinat creşterii combativităţii soldaţilor americani. Această „combativitate ridicată" desemna de fapt timpul de reacţie şi capacitatea de eliminare a adversarului (de a ucide). Este cunoscut faptul că în mod obişnuit doar 15% dintre oameni au capacitatea naturală de a ucide, însă armatele moderne au crescut treptat acest procent prin exerciţii dure şi antrenament de luptă, el ajungând la 50% în timpul celui de-al doilea război mondial. În armatele contemporane, procentul soldaţilor capabili de a ucide „faţă în faţă" cu adversarul este de 70-80%, spun ultimile studii (12).

Jocurile de tip „divertisment" (14%): acestea sunt jocuri ce nu solicită o atenţie crescută, fiind folosite mai mult pentru ocuparea timpului liber. În această privinţă, ar fi interesant de studiat în viitor dacă acestea provoacă o reorientare a persoanei de la alte activităţi de divertisment către jocul pe calculator. În general, se consideră că aceste jocuri interferează destul de puţin cu viaţa socială a persoanei.

CONCLUZII

Majoritatea elevilor utilizează calculatorul, doar 3% nu ştiu să-l folosească. Acest lucru arată atitudinea elevilor şi a părinţilor lor cu privire la necesitatea calculatorului în viaţa noastră.

Dintre elevi 42% au calculator acasă şi acesta este conectat la internet. Doar 25% afirmă că nu utilizează internetul.

Timpul petrecut zilnic la calculator este de 1-3h/zi dar există 4% dintre elevi care îl utilizează în mod excesiv peste 5h/zi. Datele au fost validate din punct de vedere statistic ($p < 0,05$).

Părinţii declară că 1,5h/zi petrecute la calculator ar fi necesare pentru ca rezultatele şcolare ale elevilor să se îmbunătăţească dar 4,8h/zi ar determina rezultate negative. Acelaşi număr de ore l-am identificat în literatura de specialitate, ceea ce ne atrage atenţia asupra faptului că părinţii cunosc necesitatea utilizării calculatorului de către copii dar şi modul în care acesta ar trebui utilizat (11).

Totuşi opiniile părinţilor cu privire la efectele acestei utilizări a calculatorului sunt mai degrabă negative (49%) deşi doar 25% consideră că din cauza utilizării excesive a calculatorului elevii îşi neglijează pregătirea şcolară.

Un procentul ridicat de părinţi, 20%, răspund că nu ştiu dacă utilizarea îndelungată a calculatorului se reflectă în rezultatele şcolare.

Un alt aspect important evidenţiat este acela că părinţii discută cu copii (62%) despre modul cum aceştia folosesc calculatorul, elevii recunosc acest lucru, şi chiar se implică în urmărirea timpului petrecut de aceştia la calculator. Se constată corelaţii semnificative între răspunsurile la itemii echivalenţi privind comunicarea părinţi-copii ($p < 0{,}01$).

În legătură cu identificarea unor *dependenţi* de calculator printre elevi am găsit un procent de 1,4% din elevi care utilizează în mod excesiv calculatorul.

Analiza datelor în ceea ce priveşte jocurile pe calculator preferate de elevi ne arată în top jocurile Need for Speed şi Counter Strike. Ultimul fiind foarte violent. Influenţa acestora asupra dezvoltării tinerilor nu este încă cunoscută, dar este recunoscută dependenţa pe care o creează acestea (12).

În concluzie, sunt necesare mai multe cercetări care să arate impactul utilizării îndelungate a calculatorului asupra dezvoltării psiho-comportamentale la copii şi adolescenţi şi a modului în care părinţii trebuie să intervină astfel încât să nu se ajungă la consecinţe negative.

În articolul „Today's Youth'Are Always the Worst" Mike Male de la L.A. Times raportează că în ultimii 20 de ani criminalitatea şi rata infracţiunilor la adolescenţi a scăzut cu 40%, suicidul cu 60%, iar decesul ca urmare a utilizării abuzive de droguri cu 90% odată cu creşterea utilizării computerelor.

F. Aaron, 1990, afirma că: *„Alegerea este a noastră şi depinde de valorile noastre. Ne dorim ca societatea să ne manipuleze şi să ne controleze, sau ne dorim ca să încurajeze alegerea, libertatea şi autonomia ? Modul în care noi folosim calculatorul relevă adevărata noastră intenţie.".*

BIBLIOGRAFIE

1. Subrahmanyam K, Greenfield P, Kraut R, Gross E. The impact of computer use on children's and adolescents' development. *Applied Developmental Psychology* 2001 ; 22 (1) : 7-30.
2. DeBell M, Chapman C. Computer and Internet Use by Children and Adolescents in 2001. *NCES Report* 2004 ; 23 : 2-23.
3. *** U.S. Department of Commerce. A nation online : How Americans are expanding their use of the Internet. *National Information and Telecommunications Agency* 2002 ; 11 : 10-29.
4. Shields MK, Behrman RE. Children and computer technology : Analysis and recommendations. *The Future of Children* 2000 ; 10 (2) : 4-30.
5. *** Canadian Paediatric Society. Impact of media use on children and youth. *Paediatrics & Child Health* 2003 ; 8 : 301-306.
6. Becker HJ. Who's wired and who's not? Children's access to and use of computer technology. *Children and Computer Technology, The Future of Children* 2000 ; 10 (2) : 44-75.
7. Mendels P. School computers may harm posture. *New York Times*, 1999 ; 17 : 16.
8. Badinand HN, Bureau MH, Hirsch E. Epilepsies and video games : Results of a multicentric study. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 1998 ; 107 : 422-27.
9. Subrahmanyam K, Kraut RE, Greenfield PM, Gross EF. The impact of home computer use on children's activities and development. *Children and computer technology, The Future of Children* 2000 ; 10 : 123-144.
10. Young KS. Internet addiction : the emergence of a new clinical disorder. *Internet Addiction* 1996 ; 2 : 12-15.
11. Orzack M. Computer addiction - what it is? *Psychiatric Times* 2003 ; XV (8) : 14-17.
12. Wiggins JD. Measured self-esteem and locus of control of students related to video game, home computer, and television viewing involvement. *The Net Effect : Internet Addiction and Compulsive Internet Use* 2000 ; 16 : 15-20.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2005 - vol. 109, nr. 4

LINGUOGRAMA IN EVALUAREA RAPORTULUI MANDIBULO-MAXILAR

Elena Preoteasa[1], Ecaterina Ionescu[2], Ioana Suciu[3]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Carol Davila" Bucureşti
Facultatea de Medicină Dentară
1 Disciplina de Protetica dentară mobilă
2 Disciplina de Ortodonţie
3 Disciplina de Endodonţie

GRAPHICAL REGISTRATION OF EVALUATION OF THE MAXILLO-MANDIBULAR RELATIONSHIP (Abstract): **Objective**: The evaluation of the tongue - maxilla relationship, in interrelation with the maxilla - mandibular relationship, determined by the skeletal pattern or modified by the total dentures. **Material and method**: Clinical observations and verification of the tongue - maxilla relationship by a tongue - graphical registration, in edentulous patients, with Class II and Class III skeletal relationships, which had inappropiate dentures, both in vertical dimension of occlusion and maximal intercuspidation/centric relation. **Results**: According to clinical observations and tongue-graphical registrations, there are obvious differences in the tongue - maxilla relationship, depending on the vertical and antero-posterior relations from every skeletal class and on the incorrect prothesis; this leads to changes in denture's equilibrium, functionallty, comfort and tolerance. **Conclusions**: The tongue - graphical registration can be used as a simple method of evaluation of the maxillo - mandibular relationship, determined by the skeletal pattern or modified by dentures. **Key words**: TONGUE - GRAPHICAL RELATIONSHIP, SKELETAL CLASS, VERTICAL DIMENSION OF OCCLUSION, MAXIMAL INTERCUSPIDATION/CENTRIC RELATION

Poziţiei mandibulei în plan vertical (dimensiunea verticală de ocluzie-DVO) îi corespunde o poziţie în plan orizontal (relaţia centrică-RC), în funcţie de anatomia suprafeţelor articulare (ATM) şi de fiziologia muşchilor .

Limba, în relaţie cu osul hioid şi cu mandibula (prin muşchii genioglos şi geniohioidian), ocupă un loc important în relaţia dintre maxilare, echilibrul articular şi muscular. În cursul deglutiţiei, limba se plasează într-o poziţie înaltă (la DVO, în RC), presând la nivelul bolţii palatine, iar mandibula este fixată pe maxilar.

După deglutiţie, mandibula revine la repaus, fiind suspendată de către musculatura ridicătoare şi coborâtoare, între dinţi fiind prezent spaţiul de inocluzie fiziologică (free way space). Acest spaţiu, după o deglutiţie salivară normală, este în jur de 1,5 mm, iar în disfuncţii ale deglutiţiei (atipică sau infantilă) poate ajunge la 3-15 mm. Ca deglutiţii anormale au fost descrise mai multe tipare de deglutitie şi anume : cu interpoziţia limbii între dinţii laterali, cu pătrunderea limbii între dinţii frontali sau cu plasarea ei în raport cu dinţii mandibulari. Acţiunea limbii constituie astfel un factor important în dezvoltarea maxilarelor, în poziţia dinţilor şi relaţiile ocluzale (1, 2). Relaţiile ei cu structurile orale trebuie luate în considerare şi în protezarea totala, prin interferenţele posibile cu protezele (3-8).

PREMIZELE ŞI SCOPUL STUDIULUI

Plasarea spaţială corectă a maxilarelor

edentate unul față de celălalt, în plan vertical (DVO) și orizontal (RC), reprezintă condiții esențiale în stabilirea relațiilor intermaxilare și ocluzale, în funcționalitatea aparatului dento-maxilar (A.D.M.) (7,8). Într-o serie de situații clinice sunt prezente modificări în raportul intermaxilar și linguopalatal, ce trebuie respectate sau corectate.

Aspecte funcționale legate de raportul linguo-labial

Limba este un organ complex în relație strânsă cu mandibula. Ortodonții demonstrează postura adaptativă a limbii în raport cu unele disfuncții labiale, aspect susținut și la edentatul total prin relația dintre orbicularul buzei inferioare și poziția posterioară a limbii în repaus (fig 1 a și b).

Payne (9) atrăgea atenția că anormalitatea buzelor este adesea acompaniată de o deglutiție anormală. O deglutiție anormală s-a observat că există pe o afectare funcțională (reflex de vomă exagerat), anatomică inițială (anomalii) sau modificată (prin relații intermaxilare) (10).

Raportul scheletal cu reflectare asupra poziției limbii

După Sassouni (11), anomaliile scheletale pot fi în plan vertical (ocluzii adânci sau deschise) și în plan sagital (clasa a IIa sau a IIIa scheletală). Modificările scheletale sunt reflectate prin contururi faciale caracteristice, încadrate în sindromul de față lungă sau scurtă, la rândul lor cu referire la etajele feței, în pro sau retrognații maxilare sau mandibulare, asociate cu modificări poziționale și funcționale ale limbii (fig 2 a și b).

La cei cu anomalii scheletale clasa a

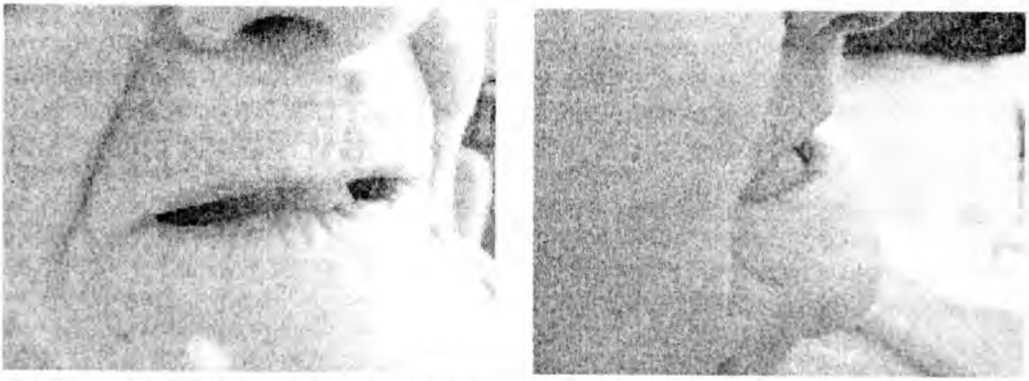


Fig. 1. a Raportul linguo-labial la edentatul total, cu rol adaptativ ; b Raportul linguo-labial la edentatul total, cu rol adaptativ

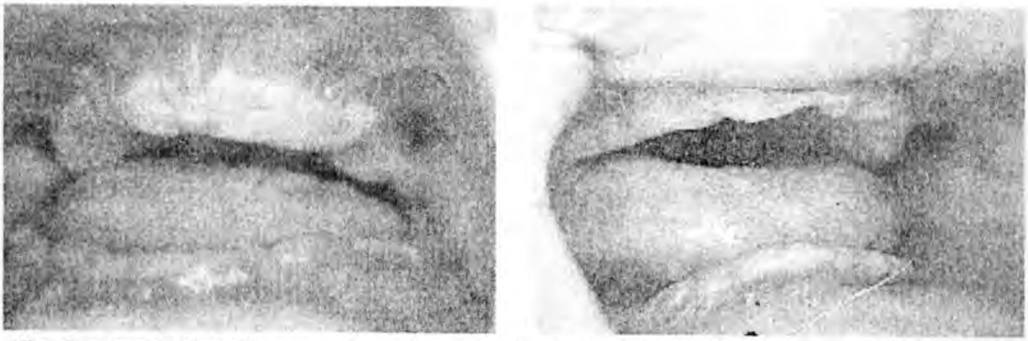


Fig. 2. a Poziția limbii în repaus în clasa a IIIa scheletală ; b Poziția limbii în repaus în clasa a IIa scheletală

IIIa (în special prognatism mandibular), limba ocupă în general o poziţie mai joasă, fiind situată la nivelul planşeului bucal în repaus, având o dinamică funcţională mai redusă (în deglutiţie şi fonaţie). La pacienţii ce aparţin clasei a IIa scheletale (cei cu retrognaţie mandibulară), limba ocupă o poziţie mai înaltă în repaus, iar funcţional limba este hiperchinetică (12,13).

Osul hioid, are de asemenea o poziţie diferită în raport cu coloana vertebrală şi mandibula, mai joasă şi mai posterioară la cei apaţinând clasei a II-a scheletală, mai anterioară şi mai înaltă la cei de clasa a III-a scheletală (14,15,16,17). La edentat, Hattori (18), printr-un studiu videofluorografic, a arătat că protezele totale au un efect semnificativ asupra deglutitiei şi păstrării ei în limite fiziologice (19).

Schimbări ale raportului mandibulo-maxilar prin modificări ocluzale

Modificări ocluzale şi intermaxilare la dentat

Dacă la copil musculatura şi articulaţiile se adaptează rapid pentru ca mandibula să funcţioneze armonios, fără devieri, la adult au loc unele modificari. Astfel, după Posselt (citat de Castyde, 20), mandibula glisează anterior, 85% dintre adulţi prezentând o intercuspidare maxima (I.M), mai anterioară decât R.C. Indivizii aparţinând clasei a III-a Angle, fără funcţie de ghidaj anterior, prin acţiunea muşchiului temporal, mandibula se păstrează în R.C. Din cei 15% care rămân în R.C., după Posselt (citat 20) 11% sunt reprezentaţi de indivizii aparţinând clasei a III-a Angle. După Castyde, alunecarea anterioară a mandibulei la dentat are loc în 37% din cazuri pentru indivizii aparţinând clasei I şi 52% pentru cei care aparţin clasei a II a Angle, iar cu vârsta, se instalează frecvenţ bruxismul cu componentă anterioară, ceea ce determină apropierea de clasa I sau chiar a IIIa, legat mai ales de contacte premature (8,21).

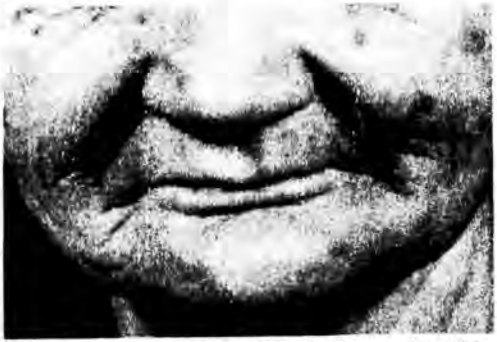


Fig. 3. Modificări ale etajului inferior al feţei la edentatul total

Modificări intermaxilare la pierderea dinţilor

În cursul vieţii, dar mai ales după instalarea edentaţiei totale au loc la nivel maxilo-mandibular o serie de schimbări interesând atât relaţia în plan vertical cât şi în plan sagital (fig. 3). Aceste schimbări sunt legate de pierderea dinţilor, de resorbţia crestelor edentate, dar şi de rotaţia anterioară a mandibulei, prin apropierea mandibulei de maxilar.

Studiile lui Tallgren, Swerdlow, Carlsson, Martone, Scheppard (4,22,23,24,25) au arătat că după extracţia dinţilor, este prezentă o scădere accentuată a dimensiunii verticale de repaus (DVR), DVO, spaţiului de inocluzie fiziologică. Ei au pus în evidenţă şi rotaţia anterioară a mandibulei cu reducerea înălţimii totale a feţei şi a unghiului FMA.

Modificări ale raportului intermaxilar la purtătorii de proteze

Atwood, Tallgren şi Scheppard (3,4,25) au arătat că la pierderea dinţilor şi prin purtarea prelungită a protezelor totale diminuă înălţimea totală a feţei şi respectiv înălţimea etajului inferior, în ocluzie şi în repaus, prin resorbţia crestelor, uzura dinţilor din acrilat şi deplasarea protezelor pe structurile de suport.

La purtătorii de proteze totale se constată de multe ori, din punct de vedere ocluzal neconcordanţe ale IM cu RC, ce determină o alunecare permanentă a man-

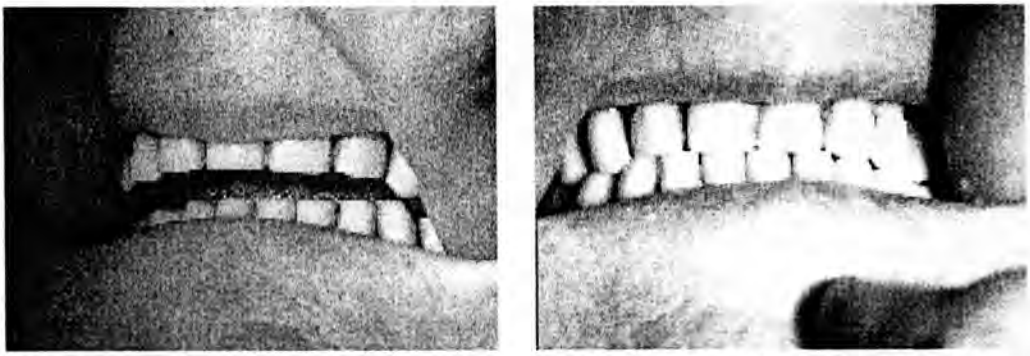


Fig. 4. a Lipsa de coincidenţă între IM şi RC (poziţia de RC) ; b Lipsa de coincidenţă între IM şi RC (poziţia de IM)

dibulei sau protezelor (fig. 4 a şi b), cu consecinţe în relaţia bazelor protezelor pe câmpul protetic şi în aspectul facial în IM (fals prognatism) (8).

Deplasarea protezelor pe câmpul protetic, este denumită de Brigante „migrarea potezelor" (26), fiind mai evidentă la aplicarea protezelor, dar continuă în timp. Înfundarea marcată a protezelor este consecinţa deplasării ţesuturilor moi sau a mobilizării protezelor pe substratul muco-osos. Aceste aspecte au fost evidenţiate şi de Tallgren, Grimonster (4, 27), fiind mai evidente la mandibulă decât la maxilar şi mai ales după protezări incorecte.

Atwood (3) a arătat că după purtarea protezelor, survin schimbări importante şi în poziţia posturală a limbii. Ea capătă treptat o poziţie din ce în ce mai posterioară, fiind în relaţie directă şi cu orbicularul buzei inferioare (care se deplasează treptat spre interior).

Sunt cunoscute şi acceptate modificările prezente între maxilare, în plan vertical sau sagital, prin anomalii scheletale sau ulterior prin modificări dento-dentare sau protetice.

Majoritatea autorilor susţin variabilitatea poziţiei mandibulare, tributare echilibrului complexului muscular cranio-cervico-labio-mandibular. În acest sens o serie de studii au arătat că şi limba prezintă modificări poziţionale şi funcţionale.

MATERIAL ŞI METODĂ

Pornind de la modificările raportului intermaxilar la edentatul total, cu anomalii scheletale şi ca urmare a unor protezări incorecte, şi a implicaţiilor lor asupra poziţiei limbii în raport cu maxilarul, vom încerca să evidenţiem aceste aspecte cu ajutorul linguogramei.

Ţinând cont că în timpul deglutiţiei mandibula este plasată la DVO în RC, limba fiind în relaţia cea mai intimă cu bolta palatină, am trecut la un studiu experimental bazat pe aceste considerente. Prin linguogramă am urmărit comportamentul lingual în deglutiţie, prin determinarea şi înregistrarea raportului dintre limbă şi baza protezei maxilare (ca suprafaţă şi spaţiul dintre ele).

Studiul a constat în linguograme efectuate la pacienţi cu relaţii scheletale diferite (clasa a IIa şi a IIIa) şi la cei cu relaţii ocluzale incorecte la protezele vechi (DVO sub sau supraevaluată, cu lipsă de coincidenţă între IM şi RC) comparând rezultatele obţinute la protezele vechi cu cele de la protezele noi, corecte ca raporturi ocluzale şi intermaxilare. Aprecierea tiparului scheletal a fost realizata clinic, în baza analizei fotografiilor de dentat şi edentat, şi în situaţiile mai greu de diagnosticat, cu analiza computerizată a imaginilor şi teleradiografiilor.

Ca tehnică în evaluarea prin linguograma, am depus pastă oxid de zinc eugenol (ZOE) într-un strat de 6-8mm, pe fața externă a bazei protezei maxilare, corespunzătoare bolții palatine. Am comandat pacientului deglutiții repetate, până la priza materialului. Am urmărit apoi amprenta lăsată de limbă în materialul de amprentă, ca suprafață şi intimitate a contactului realizat de limbă cu baza protezei (prin aprecierea grosimii stratului de material). Pentru aprecierea grosimii s-a îndepărtat materialul de pe una din jumătățile feței externe a bazei protezei. De asemenea la purtătorii de proteze aprecierea s-a realizat comparativ, pentru proteze vechi şi noi. Verificarea s-a efectuat cu ambele proteze aplicate pe câmpul protetic, în IM. Înregistrarea obținută este deci o amprentă a feței dorsale a limbii, la nivelul feței externe a bazei protezei, în timpul deglutiției, pentru stabilirea raportului linguo-palatal.

REZULTATE

Linguograma în verificarea poziției limbii în funcție de clasa scheletală

a. În clasa a IIa scheletală

La pacienții ce aparțin clasei a IIa scheletală (retrognație mandibulară, 5a), purtători de proteze, s-a stabilit prezența spațiului minim de vorbire şi înălțimea etajului inferior al feței cu protezele vechi şi noi. La noile proteze s-a realizat, după caz, o înălțare a DVO cu 1,5-2mm, păstrâdu-se spațiul minim de vorbire. Linguogramele, au arătat o grosime redusă a materialului depus pe baza protezei şi modelat de limbă în deglutiție, atât la protezele vechi, cât şi la cele noi, pe întreaga suprafață externă a bazei protezei (fig. 5 a, b şi c).

b. În clasa a IIIa scheletală

La pacienții cu prognatism mandibular (clasa a IIIa scheletală) în funcție de severitatea decalajului dintre creste, linguogra-

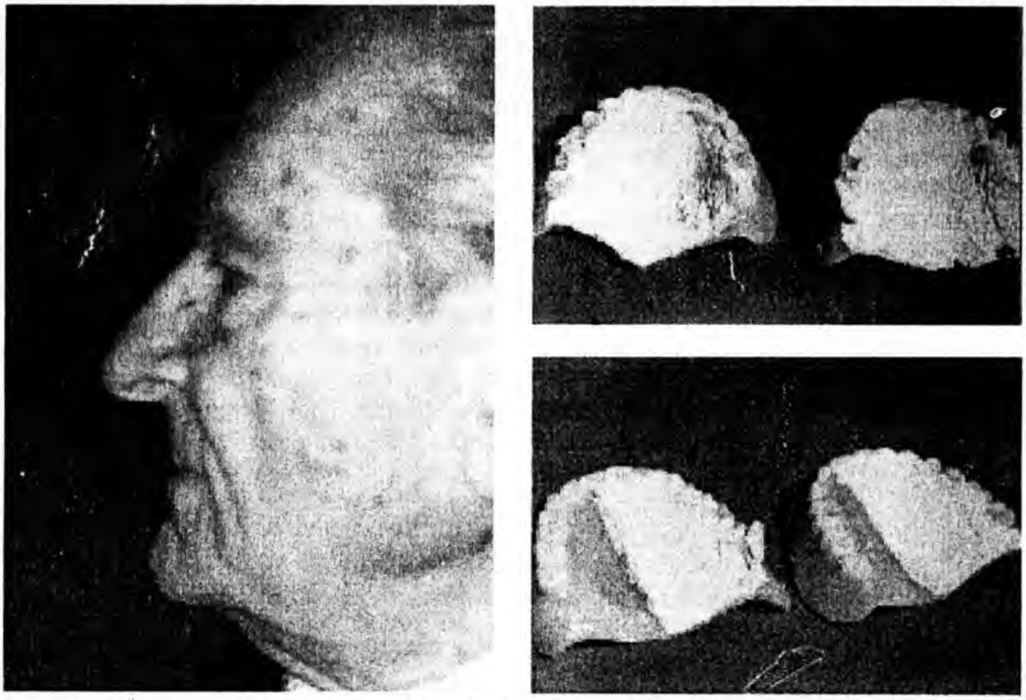


Fig. 5. a Clasa a IIa scheletală, aspectul facial, din profil ; b Clasa a IIa scheletală, linguograma, ca suprafață de contact ; c Clasa a IIa scheletală, linguograma, ca grosime a materialului

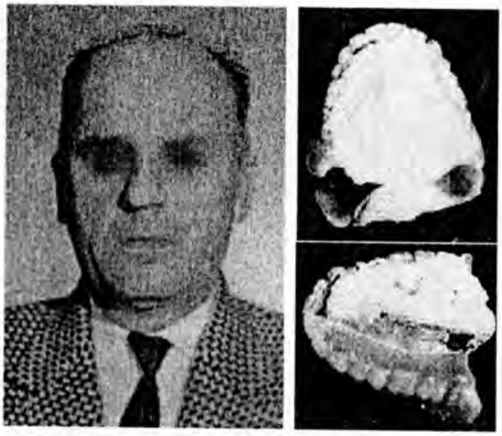


Fig. 6. a Clasa a IIIa scheletală, aspectul facial ; b Linguograma, suprafaţa de contact ; c Linguograma, grosimea materialului

ma a arătat o grosime mai mare sau mai mică a pastei de înregistrare (fig. 6 a, b şi c). Grosimea materialului a fost evident mult mai mare decât în anomaliile clasa a IIa. De asemenea, a putut fi observat spaţiul mai mare la nivel central al bazei, dar grosimea mai mică a materialului spre posterior şi anterior.

În protezări incorecte, cu DVO subevaluată şi lipsă de coincidenţă între IM şi RC

Pentru protezările incorecte am realizat câte două înregistrări, atât pe protezele vechi cât şi pe cele noi. Înainte de verificarea prin linguogramă, a fost evaluată clinic DVO la protezele vechi şi noi, în baza DVR şi a spaţiilor funcţionale (minim de vorbire şi de inocluzie fiziologică). Lipsa de coincidenţă între IM şi RC la proteze, a fost evidenţiată clinic printr-o alunecare anterioară a mandibulei de 2-5 mm anterior, din RC în IM.

La verificarea prin linguogramă a unui pacient cu subevaluarea DVO şi lipsă de coincidenţă între IM şi RC la protezele vechi (fig. 7 a), aspectul linguogramei a arătat o grosime mai redusă a stratului de material şi o suprafaţă de contact mai întinsă (fig. 7 b).

Prin noua protezare s-a stabilit un raport corect intermaxilar în plan vertical şi sagital, precum şi un aranjament al dinţilor în raport cu creasta şi musculatura, şi ca aspect estetic (fig. 7 c, d, e). Înregistrarea realizată la protezele noi, a arătat o grosime mai mare a materialului în zona anterioară, comparativ cu cele vechi (fig. 7 f).

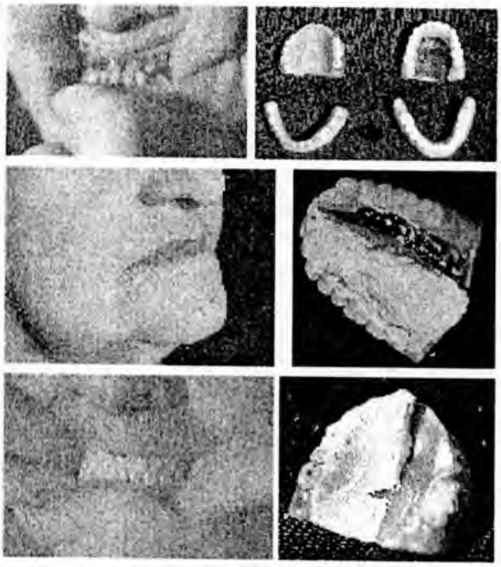


Fig. 7. a Proteze vechi - DVO subevaluata, lipsa de coincidenţă IM/RC ; b Aspectul protezelor vechi şi noi ; c Aspectul facial cu noile proteze, etajul inferior al feţei ; d Linguograma, la noile proteze ; e Proteze noi - relatiile ocluzale ; f Linguograma, la vechile proteze

DISCUŢII

În clasa a IIa scheletală

După aspectul stratului de material rezultat după înregistrare, am constatat un contact mai intim între limbă şi baza protezei maxilare în deglutiţie, cu o suprafaţă de contact întinsă şi o grosime redusă a materialului (fig. 5 a, b şi c). Deşi spaţiul minim de vorbire este prezent, iar înălţimea etajului inferior al feţei este diferită, limba se ridică în deglutiţie într-un raport intim cu baza protezei, aratând hiperactivitatea şi poziţia ei înaltă, precum şi variabilitatea spaţiilor funcţionale. Poziţia înaltă, contactul mai intim, precum şi poziţia mai anterioară a limbii în deglutiţie, au putut fi astfel evidenţiate

În clasa a IIIa scheletală

Grosimea mai mare a stratului de material sugerează poziţia joasă a limbii în deglutiţie. Contactul mai intim posterior explică reflexul de vomă uneori exagerat la aceşti pacienţi.

Aşa poate fi explicat faptul că în clasa a IIIa, limba are în general o dinamică redusă, cu o poziţie joasă şi planul de ocluzie la proteze poate fi plasat deasupra feţei dorsale a limbii în repaus, deci mai sus decât în mod normal, având avantajul de a putea fi apropiat de maxilarul deficitar (maxilarul superior). Deglutiţia se realizează de regulă cu o excursie limitată a limbii, iar spaţiul Donders este mărit.

În modificări ale relaţiilor ocluzale (cu DVO mărită sau micşorată şi lipsă de coincidenţă între IM şi RC)

După înregistrarea poziţiei limbii în deglutiţie cu pastă ZOE, am observat un contact mai intim în 2/3 posterioare, limba luând contact cu baza protezei la acest nivel şi ajungând anterior până în 1/3 anterioară a bazei protezei. După reprotezare şi revenirea la DVO corectă, funcţională şi IM plasată în RC, înregistrarea a arătat o poziţionare mai posterioară a limbii în deglutiţie şi un contact mai redus al ei cu baza protezei maxilare. De altfel, Tallgren (4) notează o hiperactivitate musculară la edentaţii total cu probleme de menţinere şi stabilitate ale protezelor totale.

Deci prin subevaluarea DVO, limba este plasată în contact mai intim cu baza protezei maxilare, iar alunecarea anterioară a mandibulei este însoţită de un contact mai intim în zona anterioară. Revenire la DVO funcţională şi un raport corect sagital (RC) limba este repoziţionată mai jos şi înapoi în timpul deglutiţiei.

CONCLUZII

Toate aceste aspecte clinice şi înregistrări prin linguogramă, au arătat că:

- modificările morfologice şi funcţionale în relaţia dintre maxilare, antrenează şi modificări în poziţia şi funcţionalitatea limbii;
- tiparul scheletal este însoţit de modificări în raportul linguo-palatal, evidenţiat şi la edentatul total protezat;
- observaţiile clinice ne-au arătat că, la pacienţii în vârstă purtători de proteze se găseşte sistematic o glisare a mandibulei din RC în IM, legată în general de prezenţa contactelor premature (8,21). Mandibula ia astfel în timp o poziţie mai anterioară faţă de maxilar, tendinţă pusă în evidenţă, mai ales la cei aparţinând clasei a II-a scheletale, la care s-a observat şi variabilitatea spaţiilor funcţionale;
- ca raport verical, se constată la purtătorii de proteze o diminuare a DVO, cu apropierea mandibulei de maxilar;
- linguograma este o modalitate simplă ce vine şi confirmă aspecte legate de modificările poziţiei limbii în deglutiţie, în raporturi mandibulo-maxilare modificate în anomaliile scheletale, dar şi prin protezări incorecte (ca DVO sau raport al IM/ RC);
- modificările linguo-palatale determinate de raportul scheletal, trebuie respectate în protezare, prin stabilirea unui raport intermaxilar corect;
- modificările determinate de proteze, se suprapun peste cele determinate de caracteristicile scheletale şi determinate de edentaţie;
- modificările în relaţiile intermaxilare şi musculare, determinate de protezări incorecte, trebuie corectate în noua protezare;
- observaţiile şi evaluările clinice şi experimentale concordă cu unele observaţii clinice şi fiziologice, prezente în literatura de specialitate (28);
- raportul intermaxilar şi aranjamentul dinţilor, în protezarea totală, trebuie să respecte raportul intermaxilar şi relaţia linguopalatală.

BIBLIOGRAFIE

1. Proffit WR, Filds HW. Occlusal forces in normal and long-faced adults. *J Dent Res* 1983 ; 62 : 566-570.
2. Ionescu E, Duduca Milicescu I, Popescu M, Popoviciu O, Milicescu V. *Ortodonție şi Ortopedie Dento-Facială. Ghid clinic şi terapeutic (pentru studenți şi rezidenți)*. Bucureşti : Ed. Cerma, 2001.
3. Atwood DA. A critique of research of the rest position of the mandible. *J Prosth Dent* 1966 ; 16 (2) : 848-856.
4. Tallgren A, Tryde G. Swallowing actuvity of lip muscles in patients with a complete upper and a partial lower denture. *J Oral Rehabil* 1992 ; 19 (4) : 329-341.
5. Păuna M, Preoteasa E. *Rapoartele mandibulo - maxilare la edentatul total*. Bucureşti : Ed. Cerma, 1999.
6. Păuna M, Preoteasa E. *Aspecte practice în protezarea edentației totale*. Bucureşti : Ed. Cerma, 2002.
7. Preoteasa E. Considerații privind disfuncția mandibulară la purtătorii de proteze totale. *Med Stom* 2002 ; 6 (2) : 61-65.
8. Preoteasa E. *Tratamentul edentației totale cu raporturi anormale între crestele edentate*. Teza doctorat, UMF Bucureşti, 2000.
9. Payne AGL. Factors influencing the position of artificial anterior teeth. *J Prosthet Dent* 1971 ; 26 (7) : 26-32.
10. Sheppard I, Sheppard St. The relationship of vertical dimension to atypical swallowing with complete denture. *J Prosth Dent* 1977 ; 38 (3) : 249-253.
11. Sassouni V, Nanda K. Analyses of dento-facial vertical proportions. J Am Ortod 1969 ; 50 : 801-815.
12. Curtis AT, Langer Y, Curtis DA, Carpenter R. Occlusal considerations for partially or completely edentulous skeletal class II patients. Part I : Background information. *J Prosthet Dent* 1988 ; 60 (8) : 202-211.
13. Zhou L, Zhao Y, Lu D. The analysis of the changes of tongue shape and position, hyoid position in Class II, division 1 malocclusion treated with functional appliances (FR-I). *Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi* 2000 ; 18 (2) : 123-125.
14. Caltabiano M, Verzi P, Scappuzzo S. Considerazioni sulla postura del capo in ortognatodonzia : fisiopatologia ed aspetti clinici II. *Mondo Ortodontico* 1989 ; 3 : 313-324.
15. Daban J. I disturbi linguali nelle deformationi mascellari aspetto masologico e conceptti terapeutici. *Mondo Ortodontics* 1989 ; 6 : 777-789.
16. Darling DW, Kraus S, Glasheen-Wray MP. Relationship of head posture and the rest position of the mandibule. *J Prosthet Dent* 1984 ; 52 (1) : 111-115.
17. Tallgren A, Solow B. Hyoid bone position, facial morphology and head posture in adults. *Eur J Orthod* 1987 ; 9 : 1-8.
18. Hattori F. The relationship between wearing complete dentures and swallowing function in elderly individuals : a videofluorographic study. *Kokubyo Gakkai Zasshi* 2004 ; 71 (2) : 102-111.
19. Foruya J. Effects of wearing complete dentures on swallowing in the elderly. *Kokubyo Gakkai Zasshi* 1999 ; 66 (4) : 361-369.
20. Castyde P, Nebot D. Les troubles dus a l'occlusion chez la personne agée. *Actualités Odonto-Stomat* 1997 ; 200 : 713-732.
21. Preoteasa E. *Examinarea pacientului în vederea protezării totale*. Bucureşti : Ed. Cerma, 1999.
22. Swerdlow H. Roentgencephalometric study of vertical dimension changes in immediate denture patients. *J Prosthet Dent* 1964, 14 (7) : 635-663.
23. Carlsson GE, Person G. Morphologic changes of mandible after extraction and wearing of dentures : a longitudinal clinical and X - ray study covering 5 years. *Odontologica Rev* 1967 ; 18 : 27-35.
24. Martone AL. Effects of complete dentures on facial esthetics. *J Prosth Dent* 1964 ; 14 (2) : 231-239.
25. Sheppard IM, Sheppard SM. The relationship of vertical dimension to atypical swallowing with complete denture. *J Prosthet Dent* 1977 ; 38 (3) : 249-255.
26. Brigante RF. Patient assisted esthetics. *J Prosthet Dent* 1981 ; 46 (7) : 14-20.
27. Grimonster J. Les conditionneurs tissulaires et leurs emplois en prothese adjointe. *Actualités Odonto-Stomat* 1997 ; 200 : 655-669.
28. Cardash Z, Pilo R, Israel A, Helft M. Set-up of artificial teeth in abnormal jaw relathionship. *Dental Med* 1987 ; 5 (10) : 3-5.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2005 - vol. 109, nr. 4

MEDICINĂ DENTARĂ **CAZURI CLINICE**

RESTAURAREA CORONARĂ PRIN INLAY INTEGRAL CERAMIC

Monica Tatarciuc, Anca Viţalariu
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Medicină Dentară
Disciplina Tehnologia Protezelor Dentare

CORONAL RESTORATION WITH ALL CERAMIC INLAY (Abstract): We present a 29 years old female patient treated with an all ceramic inlay. The IPS Empress system has been used to make an optimal, esthetic and morpho-functional restoration. An inlay restoration is a biological prosthetic solution that is indicated as a proper treatment possibility for the young patients. The IPS Empress inlays are characterized by a good biomechanical behavior, law abrasion rate and perfect chromatic integration. **Key words**: IPS EMPRESS SYSTEM, INLAY, TRANSLUCENCY, ESTHETIC REHABILITATION

Efectul fizionomic deosebit, aspectul natural şi biocompatibilitatea pe care le prezintă restaurările integral ceramice au făcut ca acestea să fie unele dintre cele mai apreciate alternative protetice. Prin permanenta dezvoltare a sistemelor integral ceramice s-a reuşit ca proprietăţile fizice şi optice ale acestora să fie identice cu cele ale structurii dinţilor naturali. Avantajul constă în posibilitatea de a realiza substitute protetice cu o integrare perfectă dento-somato-facială (1).

PREZENTAREA CAZULUI

Pacienta I.D. în vârstă de 29 de ani s-a prezentat pentru rezolvarea tulburărilor funcţionale generate de leziunea coronară de la nivelul dintelui 1.6. Vârsta pacientei, lipsa altor leziuni odonto-parodontale şi respectarea principiului biologic, au constituit argumente care au condus la soluţia terapeutică reprezentată de inlay-ul integral ceramic.

Tehnologia de lucru şi biomaterialele utilizate au fost reprezentate de sistemul de tip aditiv IPS Empress (Ivoclar).

Prepararea substructurii organice a urmărit asigurarea unei grosimi corespunzătoare a viitoarei construcţii protetice, astfel încât grosimea porţiunii ocluzale a inlay-ului să fie de 1,5 mm. Amprenta însoţită de specificaţiile legate de alegerea culorii a fost trimisă la laboratorul de tehnică dentară în vederea turnării modelului.

Pregătirea modelului s-a realizat prin aplicarea unui strat distanţator cu grosimea de 25-30 μm (fig. 1).

Macheta infrastructurii (nucleului ceramic) pe care se vor depune straturile de ceramică s-a realizat din ceară (fig. 2).

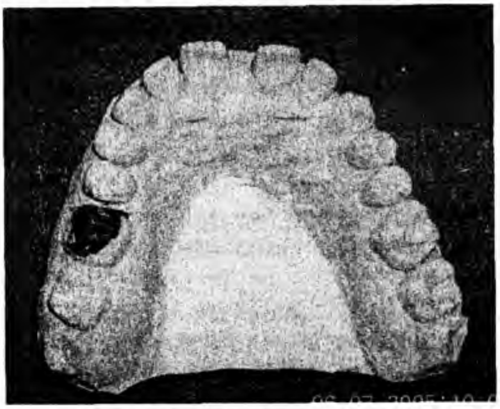


Fig. 1. Aplicarea stratului distanţator

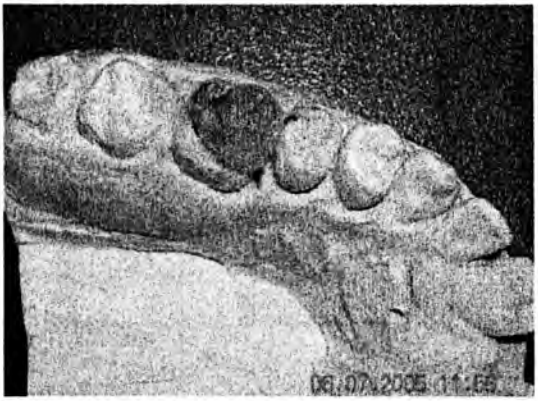


Fig. 2. Macheta

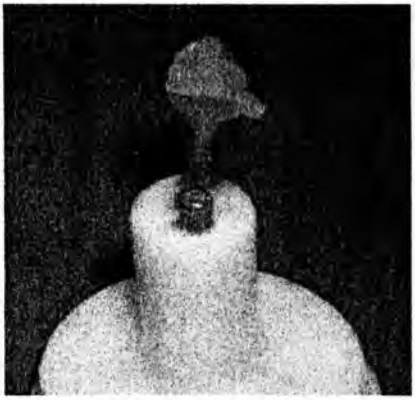


Fig. 3. Aplicarea tijei de injectare

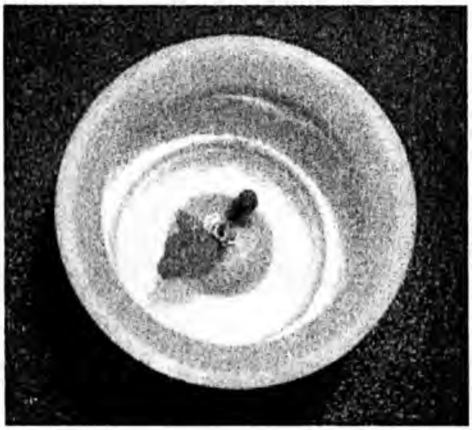


Fig. 4. Verificarea centrării machetei

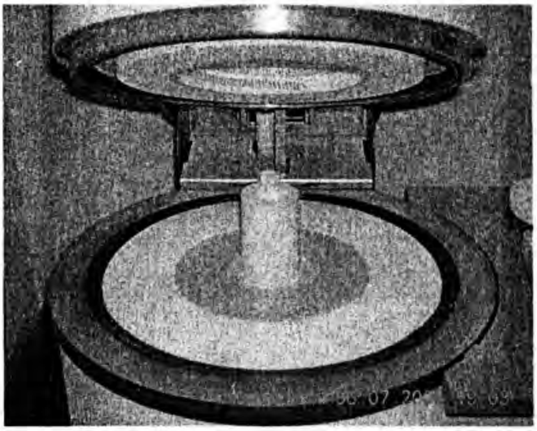


Fig. 5. Pregătirea în vederea injectării

După aplicarea tijei de injectare pe suprafaţa machetei (fig. 3), aceasta se ataşează la un dispozitiv cilindric de centrare a machetelor, parte componentă a sistemului de ambalare (2). Acest dispozitiv prezintă aceleaşi dimensiuni cu cele ale lingoului de ceramică şi a tijelor de turnare (fig. 4).

În timpul ambalării, cilindrul de injectare trebuie să fie dispus perpendicular pe baza tiparului în care urmează să se realizeze injectarea. Acest lucru este necesar pentru ca pistonul şi tija de injectare să acţioneze pe o singură direcţie. Pregătirea tiparului se realizează prin introducerea sa într-un cuptor de preîncălzire unde temperatura este crescută cu 3 - 6°C/minut până la 850°C. Tiparul este menţinut la această temperatură timp de 90 de minute în scopul eliminării cerii şi preîncălzirii. Cuptorul în care are loc eliminarea cerii şi preîncălzirea tiparului este programabil şi controlat de un microprocesor (3).

În final, tiparul este introdus în cuptorul de injectare, procesul desfăşurându-se la presiunea de 3,5 - 4 bari şi temperatura de 1100°C (fig. 5).

Nuanţa a fost aleasă cu ajutorul cheii de culori Chromascop (fig. 6) şi notată pe fişa de laborator în scopul alegerii lingourilor de ceramică care vor fi introduse în cilindrul de injectare.

În tipar, între lingou şi pistonul de injectare s-a interpus o tijă de Al_2O_3 şi s-a introdus ansamblul în cuptorul de injectare IPS-

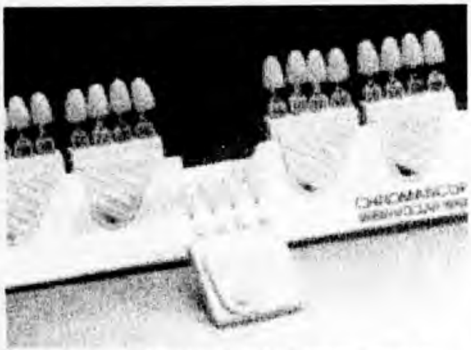


Fig. 6. Cheia de culori Chromascop

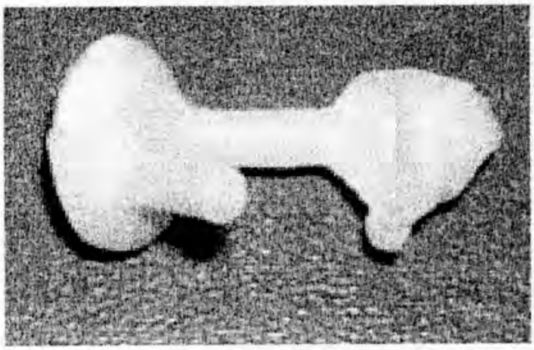


Fig. 7. Nucleul ceramic

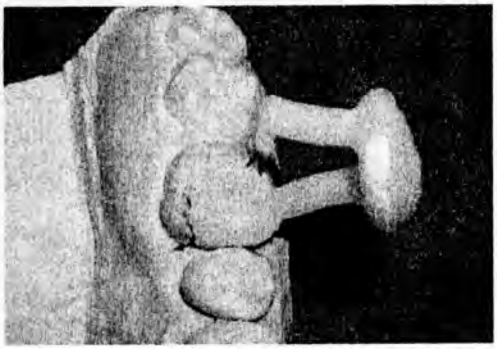


Fig. 8. Nucleul ceramic aplicat pe model

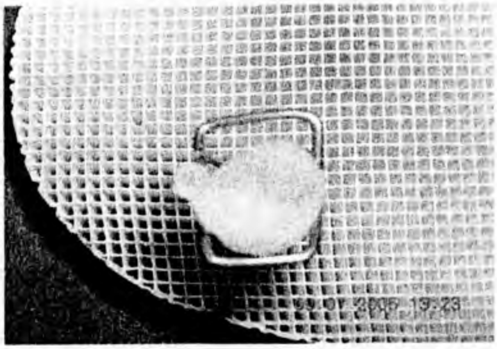


Fig. 9. Aplicarea straturilor de ceramică pentru individualizare

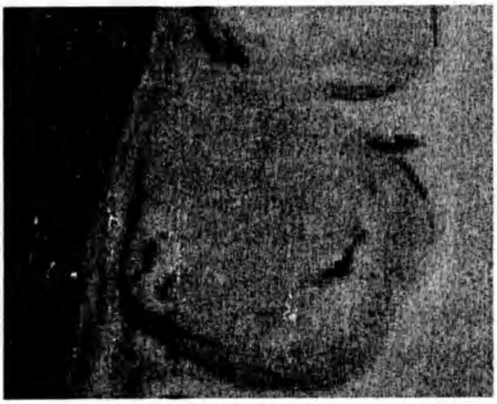


Fig. 10. Verificarea adaptării restaurării

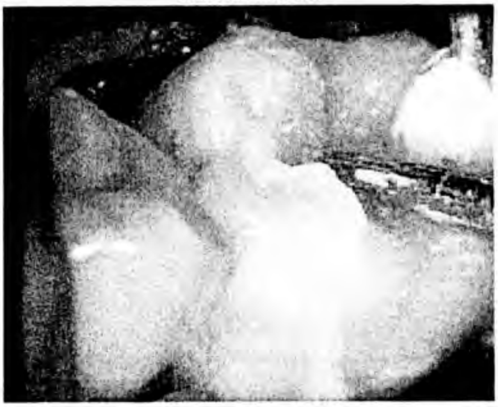


Fig. 11. Cimentarea inlay-ului

Empress E 500. Într-un interval de aproximativ 60 de minute, temperatura a fost crescută până la 1100°C, şi a fost menţinută constantă. În primele 20 de minute se produce plastifierea ceramicii feldspatice cu conţinut crescut de leucit, care este urmată de procesul de injectare propriu-zis la o presiune de 4 bari. Progresia pistonului de injectare s-a realizat cu aproximativ 0,3 mm pe minut (4).

După dezambalarea nucleului ceramic, sablarea cu particule de Al_2O_3 şi secţionarea tijei de injectare, infrastructura a fost pregătită pentru arderea straturilor ceramice de placare (fig. 7, 8).

Nucleul ceramic a fost aplicat pe un model special ataşat la o tijă prevăzută cu striuri. Aceste striuri permit compactarea prin vibrare a particulelor din suspensia de ceramică depusă pe nucleu prin pensulare (fig. 9). Sistemul Empress este unul dintre cele mai complexe sisteme integral ceramice datorită prezenţei kiturilor IPS Empress Shade şi IPS Empress Stains care permit o individualizare cromatică perfect concordantă cu aspectul dinţilor naturali vecini (5).

Restaurarea funcţională a fost repoziţionată pe modelul de lucru pentru verificarea adaptării la nivel ocluzal, cervical şi proximal (fig. 10)

Fixarea definitivă a restauraţiei s-a realizat cu un ciment pe bază de răşini cu dublă polimerizare (6), existent în kitul IPS Empress Cem (fig. 11).

DISCUŢII

Utilizarea sistemelor integral ceramice reprezintă o soluţie terapeutică conservatoare ce respectă parametrii principiului biologic. De aceea constituie o variantă practică superioară terapiei protetice de acoperire ce necesită sacrificii importante de substanţă amelo-dentinară, în special în cazul pacienţilor tineri.

Sistemele integral ceramice permit obţinerea de incrustaţii fizionomice caracterizate prin senzaţia de profunzime şi prin transluciditate. La nivelul suprafeţei ocluzale a incrustaţiilor de tip inlay se remarcă o transparenţă similară smalţului dentar.

Inlay-urile realizate prin sistemul IPS Empress se caracterizează printr-un comportament biomecanic superior, rezistenţă la abrazie şi printr-o stare de suprafaţă ce crează premizele respectării principiului igienico-profilactic (7,8).

CONCLUZII

Înlocuirea structurilor dentare absente sau alterate poate fi finalizată cu rezultate deosebite prin utilizarea de biomateriale restaurative caracterizate prin excelentă biocompatibilitate, proprietăţi estetice deosebite şi longevitate clinică.

Masele ceramice contemporane prelucrate prin tehnici aditive sau substractive reprezintă o alternativă minim invazivă de restaurare protetică estetică. Realizarea de lucrări protetice fixe cu sisteme integral ceramice permite restabilirea aspectului, nuanţei şi a transluciditāţii dinţilor naturali

Incrustaţiile realizate prin aplicarea tehnologiei IPS Empress se caracterizează printr-o buna compatibilitate, rezistenţă crescută la coroziune, fractură şi încovoiere.

BIBLIOGRAFIE

1. Fradeani M. The application of all-ceramic restorations in the anterior and posterior regions. *Pract Proced Aesthet Dent* 2003 ; 1 Suppl : 13-17.
2. Bratu D, Fabriki M. *Sisteme integral ceramice*. Timişoara : Ed. Helicon, 1998.
3. Bratu D, Ciosescu D, Romînu M. *Materiale dentare*. Timişoara : Ed. Helicon, 1998.
4. Yoshinari M, Derand T. Fracture strength of all ceramic crowns. *J Prosthodont* 1994 ; 7 : 329-338.
5. Ferrari JL, Sadoun M. Clasification de ceramiques dentaires. *Les Cahiers de Prothese* 1995 ; 89 : 17-25.
6. Schulte AG, Vockler A, Reinhardt R. Longevity of ceramic inlays and onlays luted with a solely light-curing composite resin. *J Dent* 2005 ; 33 (5) : 433-442.
7. Tatarciuc M, Panaite Şt. *Tehnologia protezelor unidentare*. Iaşi : Ed. Venus, 2001.
8. Hekland H, Riise T, Berg E. Remakes of Colorlogic and IPS Empress ceramic restorations in general practice. *Int J Prosthodont* 2003 ; 16 (6) : 621-625.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2005 - vol. 109, nr. 4

REACŢIA PARODONTALĂ VERSUS DEPLASAREA DENTARĂ

Ecaterina Ionescu[1], Elena Preoteasa[2], Ioana Duduca[1]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Carol Davila" Bucureşti
Facultatea de Medicină Dentară
1 Catedra de Ortodonţie şi Ortopedie Dento-facială
2 Catedra de Proteze Mobile

PERIODONTAL REACTION VERSUS DENTAL MOVEMENT (Abstract): In orthodontics the relation between the force (natural or artificial) and the structures that must be modified or led towards a normal situation is in fact a complex equation would multiple aspects determined by the biological part. The orthodontic forces imply, both in action as in effect, all the elements of the dental system, meaning bones, teeth, periodontal tissue. On the other side, the structures of the dental system may help, limit ate, or even erase the action of the orthodontic forces. Our article brings into discussion the relation between the teeth' sustaining structures and their movements determined by the orthodontic forces both as a reaction to a therapeutical treatment and as their direct implication into the result and the stability of the orthodontic treatment, on a long-term. **Key words**: ORTHODONTIC FORCES, DENTAL MOVEMENT, PARODONTHIUM

În timpul tratamentului ortodontic la nivelul aparatului dento-maxilar acţionează forţe multiple (unele proprii acestuia, altele declanşate de aparatele ortodontice) care se intercondiţionează având acţiuni multiple, modificarea (deplasarea) realizându-se după o rezultantă a acestora sau invers ca urmare a descompunerii rezultantei în componentele sale.

Pentru a fi posibile modificări la nivelul structurilor aparatului dento-maxilar (dinţi, parodonţiu, oase) este importantă relaţia dintre forţa motrice propriu-zisă şi rezistenţa structurilor care trebuie deplasate. Raportându-ne la dinţi, aceştia se vor deplasa dupa o direcţie rezultantă între direcţia forţei şi rezistenţa pe care o opun (o direcţie perpendiculară pe suprafaţa de contact cu dintele). Este, în consecinţă, necesar ca elementele declanşatoare de forţe de la nivelul aparatului dento-maxilar să menţină permanent contactul cu dintele păstrând astfel direcţia de acţiune (deplasare).

Forţele ortodontice în acţiunea lor implică toate componentele aparatului dento-maxilar şi ca atare şi efectul lor se răsfrânge, direct sau indirect, asupra întregului ansamblu. Aceasta reprezintă însă o ecuaţie foarte complexă în care se cunoaşte cu exactitate doar direcţia deplasărilor dentare, restul variabilelor legate de forţe şi efectele lor asupra structurii aparatului dento-maxilar depinzând de:

- reactivitatea individuală, în strânsă legatură cu procesele de creştere şi dezvoltare ce sunt specifice fiecarui organism în parte;
- specificitatea structurală a elementelor asupra cărora se acţioneaza;
- particularităţile anomaliei, care uneori se opune chiar mişcărilor fiziologice ale dinţilor;
- caracteristicile forţelor ortodontice (intensitate, amplitudine, mărime) (1,2)

În deplasările dentare se intervine asupra poziţiei dinţilor dar şi asupra structurilor sale de susţinere. Astfel, în timpul exercitării forţelor ortodontice asupra dintelui, în scopul deplasării lui, la nivelul structurilor parodontale au loc o serie de modificari histochimice intra- si extracelulare, unele favorabile altele mai puţin, diferenţiate în zona în care se face deplasarea faţă de cea din care dintele se deplasează.

Iniţial deplasarea dintelui produce o reacţie inflamatorie acută cu migrarea leucocitelor. Diferitele experimente arată că neurotransmiţătorii si citokinele sunt asociate cu activarea osului alveolar si a celulelor periodontale. Osul suferă resorbţie în aria de presiune pe partea unde forţa este directionată şi apoziţie în aria de tensiune, de partea opusă forţei. Compresia ţesuturilor de suport de partea unde se exercită presiunea determină reducerea oxigenării şi începutul ischemiei ligamentelor parodontale. După câteva zile de exercitare a presiunii îşi încep activitatea osteoclastele iar celulele relativ sănătoase din vecinătatea ariei de necroză sunt implicate în activitatea de reparaţie (3,4). Investigarea electronomicroscopică a ţesuturilor gingivale interdentare după aplicarea forţelor ortodontice a arătat că diametrul fibrelor de colagen variază semnificativ la forţe compresive şi la tracţiune. În unele cazuri s-a observat o degradare a fibrelor de colagen de la nivelul gingiei compresate. Acestea au suferit o dehiscenţă longitudinală şi nu s-au supus unui tipar clasic aşa cum era susţinut de investigaţiile histologice. În aceeaşi gingie compresată, numărul şi mărimea fibrelor elastice a crescut semnificativ. Sub tensiune, însă, ca de altfel şi la dinţii nesupuşi acţiunii forţelor ortodontice, nu s-au observat modificări semnificative ale fibrelor de elastină (5).

Deplasarile dentare ortodontice antrenează şi o întindere a fibrelor ligamentare. Din acest considerent, trebuie să se acorde timp fibrelor să se reorganizeze si osului să se remineralizeze, deoarece s-a observat că la scurt timp dupa îndepartarea aparatului activ, apare recidiva şi va fi cu atât mai importantă cu cât deplasarea dentară a fost mai rapidă şi mai recentă (6).

Atunci când încetează aplicarea unei forţe ortodontice, se observă o recidivă de foarte mică amplitudine. Această mişcare provine de la compresia desmodonţiului şi va continua să se amplifice. Fibrele desmodontale alungite în porţiunea tensiunii se vor deplasa în sens invers decât mişcarea iniţială până în momentul în care fie vor avea o tensiune normală şi împing dintele în poziţia iniţialî, fie se vor reorganiza pentru a se adapta la noua poziţie a dintelui.

Fibrele desmodontale nu reacţionează toate la fel: fibrele principale (sau ligamentul periodontal) se pot reorganiza în 8-9 săptămâni, iar fibrele supraalveolare (sau cervicale) numite „ligament circular", situate între inserţia epitelială şi partea superioară a crestei alveolare, pot rămâne alungite o perioada indelungata (4,6).

Chiar la acelaşi dinte se observă diferenţe de reacţie. Astfel, fibrele inserate pe feţele vestibulară şi orală rămân alungite mai mult timp comparativ cu cele de pe feţele aproximale. Ele au o restructurare mai lentă iar dupa mişcare (deplasare) se observa o proliferare a fibrelor elastice şi a fibrelor de oxytalan care cresc în grosime după alungire (6,7).

Condiţiile histologice diferă, după Reitan, şi în funcţie de vârsta pacientului căruia i se adresează tratamentul ortodontic. Astfel, la un pacient tânăr fibrele desmodontale se reorganizează mai repede, celulele conjunctive sunt tinere si numeroase. Dacă o poziţie e corectată înainte de închiderea apexului, atunci se formează fibre noi în timpul dezvoltării rădăcinii care vor stabiliza dintele în această nouă poziţie. La un pacient în varstă fibrele desmodontale se reorganizează mai lent, fasciculele sunt mai grele.

O compresiune importantă antrenează pe partea cu presiunea resorbţie osoasă, iar pe partea cu tensiunea apoziţie osoasă. Se poate observa la adult o denudare radiculară, apoziţia făcându-se mai lent decât resorbţia (2,8).

Modificări gingivale majore se evidenţiază după închiderea unui spaţiu sau în timpul derotărilor. Astfel, *în zona adiacentă regiunii de extracţie*, dinţii se apropie, rezultând o creştere a ţesuturilor gingivale şi a papilei interdentare. Creşterea ţesuturilor este un rezultat atât al retracţiei cât şi al compresiei. Gingia se retrage odată cu deplasările dentare dar într-un ritm mult mai lent. În regiunea opusă direcţiei de deplasare ortodontică a dintelui apare un ţesut epitelial de formă triunghiulară şi culoare roşie. Această zonă roşie se consideră că apare datorită reducerii grosimii epiteliului care este întins de pe suprafata dentară. Adiacent zonei de acumulare a ţesutului gingival, au loc invaginari verticale epiteliale şi se formează pliuri epiteliale cu direcţie vestibulo-orală. Deoarece aceste pliuri adiacente dintelui sunt considerate principala cauză a recidivei atunci îndepărtarea gingiei hiperplazice previne recidiva (1,5,9).

CAZ CLINIC

Pentru susţinerea acestor afirmaţii aducem ca argument cazul unui pacient în vârstă de 8 ani, care prezintă doi dinţi supranumerari de tip meziodens (fig. 1). Prin erupţia lor pe locul incisivilor centrali superiori permanenţi au determinat evoluţia sistemului dentar către o transpoziţie parţială (incisivii centrali au erupt pe locul incisivilor laterali iar aceştia din urmă au erupt în palatopoziţie). Tratamentul chirurgical ortodontic a vizat îndepartarea celor doi dinţi supranumerari şi închiderea ulterioară a diastemei prin dirijarea deplasărilor fiecărui dinte din seria normală pe locul lui (fig. 2).

Deşi am speculat în timpul tratamentului ortodontic un proces fiziologic, respectiv deplasarea către mezial a incisivilor centrali, apariţia şi persistenţa pliurilor epiteliale mai ales între cei doi incisivi centrali au redus viteza de deplasare dentară (fig. 3). Aceste pliuri au rămas vizibile clinic chiar şi după închiderea totală a diastemei (fig. 4).

În timpul mişcărilor ortodontice de derotare gingia se roteşte şi ea cu acelaşi număr de grade şi în aceeaşi direcţie ca şi dintele. La dinţii rotaţi fibrele de colagen s-au răsucit şi s-au dezorganizat, în timp ce fibrele de elastină s-au alungit şi s-au multiplicat. Mişcările rotaţionale ample determină ca gingia rotată să fie comprimată în regiunea interdentară în direcţia de rotaţie. În mişcările ortodontice rotaţionale s-a ob-

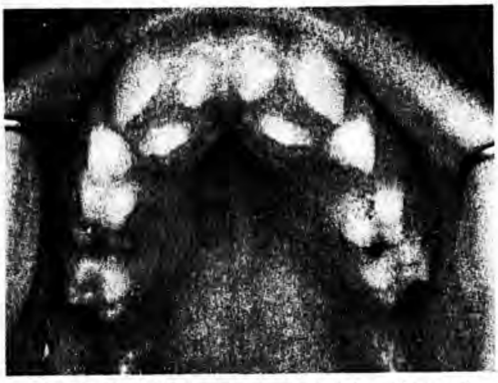


Fig. 1. Doi dinţi supranumerari (meziodens) erupţi pe locul incisivilor centrali

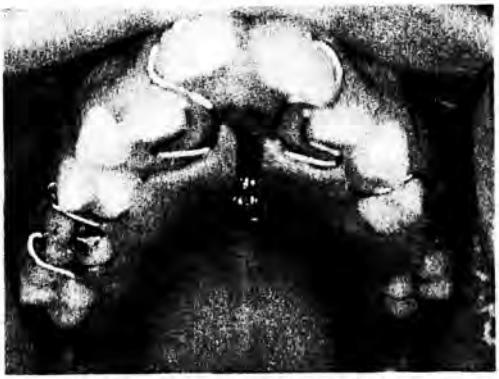


Fig. 2. Deplasarea ortodontică a incisivilor centrali si laterali pe poziţii corecte

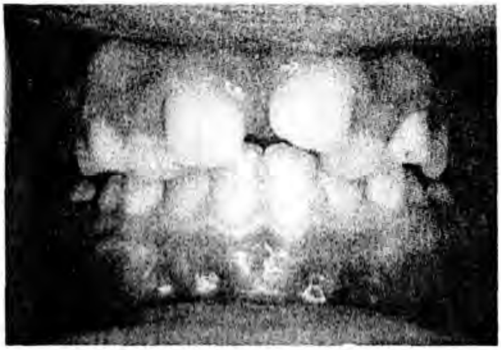


Fig. 3. Aspectul gingival în timpul tratamentului ortodontic

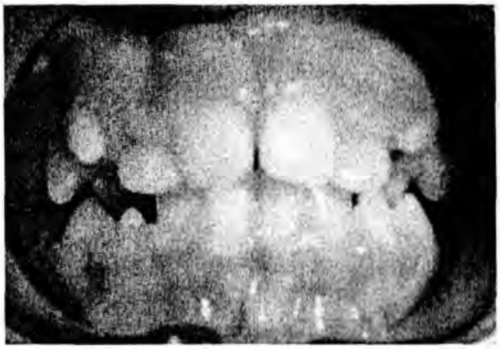


Fig. 4. Aspectul gingival după inchiderea diastemei

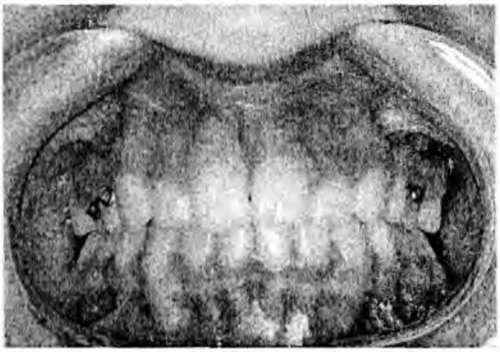


Fig. 5. Dizarmonie dento-alveolară cu înghesuire

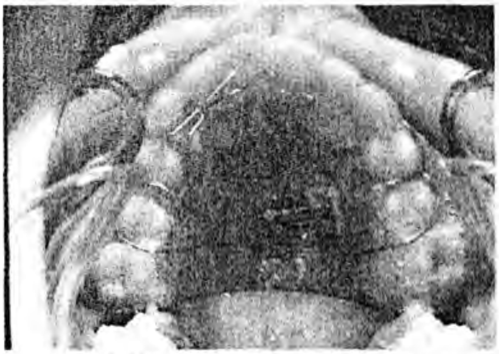


Fig. 6. Tratament ortodontic la maxilar

servat că se produce o creştere a fibrelor de oxytalan şi o răsucire a fibrelor de colagen. Instabilitatea clinică a dinţilor rotaţi care aproape întotdeauna suferă recidivă este atribuită fibrelor de colagen răsucite (10, 11). Conform acestei presupuneri, fibrele răsucite au origine în gingie, sunt inserate în cement şi au tendinţa să aducă dinţii la poziţia preterapeutică. Pentru a elibera dintele rotat de forţele exercitate de către fibrele răsucite şi pentru a realiza stabilitatea după îndepartarea contenţiei De Nevreze a introdus un procedeu chirurgical de secţionare a ligamentului alveolodentar de jur împrejurul rădăcinii. Această intervenţie chirurgicală se pare că împiedică apariţia recidivei şi nu are efecte adverse asupra sănătăţii parodontale (2).

Pentru exemplificare am ales o pacientă în vârstă de 8 ani care prezenta o dizarmonie dento-alveolară cu înghesuire (fig. 5). În acest caz tratamentul ortodontic a vizat lărgirea arcadelor dentare cu derotarea şi alinierea dinţilor (fig. 6). În perioada contenţiei, la un timp destul de lung de la terminarea tratamentului activ, s-a observat o tendinţă la recidivă evidentă mai ales pe partea dreaptă la nivelul incisivului lateral şi pe partea stângă la nivelul caninului (fig. 7, 8).

Aceste tipare de răspuns gingival la deplasările dentare arată o variaţie largă în apariţia lor clinică. Totuşi, variaţiile par a fi modificări ale aceluiaşi tipar de răspuns gingival mai mult decât raspunsuri diferite. Trebuie luat în considerare faptul că au loc două procese separate la nivel gingival după transducţia unei forţe ortodontice. Primul constă în alterarea ţesuturilor conectate manifestată prin torsionarea şi întinderea

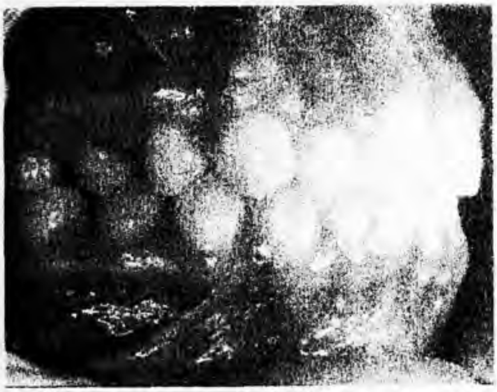


Fig. 7. Recidivă parţială la incisivul lateral

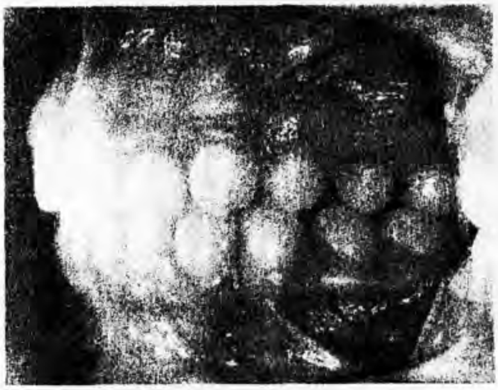


Fig. 8. Recidivă parţială la nivelul caninului

fibrelor de colagen iar al doilea, activarea genelor pentru colagen cât şi pentru elastină în timp ce colagenaza tisulară este inhibată (12).

CONCLUZII

Putem spune cu certitudine că există o implicare directă a parodonţiului în tratamentul anomaliilor dento-maxilare dar mecanismele acesteia sunt încă departe de a fi elucidate, rămânând multe semne de întrebare cu privire la modificările profunde intra şi extracelulare, la componenta structurală a parodonţiului, la tipul de reacţie al acestuia pentru a putea spera la rezultate stabile pe termen lung în cazul tratamentelor ortodontice.

BIBLIOGRAFIE

1. Redlich M, Shoshan S, Palmon A. Gingival response to orthodontic force. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1999 ; 116 : 152-158.
2. Ionescu E, Duduca I, Popescu M, Popoviciua O, Milicescu V. *Ortodonţie şi ortopedie dento-facială ; ghid clinic şi terapeutic*. Bucureşti : Ed. Cerma, 2001.
3. Tuncer BB, Ozmeric N, Tuncer C et al. Levels of interleukin-8 during tooth movement. *Angle Orthod* 2005 ; 75 : 539-544.
4. Zachrisson S, Zachrisson BU. Gingival condition associated with orthodontic treatment. *Angle Orthod* 1972 ; 42 : 26-34.
5. Chavrier C, Hartmann DJ, Couble ML, Herbage D. Distribution and organization of the elastic system fibers in healthy human gingiva : ultrastructural and immunohisto-chemical study. *Histochem* 1988 ; 89 : 47-52.
6. Schluger S. Periodontal aspects of orthodontic treatment. *J Clin Orthod* 1968 ; 3 : 111-117.
7. Johnson RB, Pylypas SP. A re-evaluation of the distribution of the elastic mesh work within the periodontal ligament of the mouse. *J Periodont Res* 1992 ; 27 : 239-249.
8. Boyd RL, Leggott J, Quinn RS, Eakle WS, Chambers D. Periodontal implications of orthodontic treatment in adults with reduced or normal periodontal tissue versus those of adolescents. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 1989 ; 95 : 191-199.
9. Shashua D, Artun J. Relapse after orthodontic correction of maxillary median diastema : A follow-up evaluation of consecutive cases. *Angle Orthod* 1999 ; 69 : 257-263.
10. Edwards JG. A study of periodontium during orthodontic rotation of teeth. *Am J Orthod* 1968 ; 54 : 441-461.
11. Ackerman JL, Proffit WR. Soft tissue limitations in orthodontics : treatment ploanning. *Angle Orthod* 1997 ; 67 : 327-336.
12. Viazis A. *Atlas of Advanced Orthodontics : A Guide to Clinical Efficiency*. Philadelphia : WB Saunders Comp, 1998.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2005 - vol. 109, nr. 4

SEPARAREA VITAMINELOR PRIN PROCEDEE NECONVENŢIONALE PERTRACŢIA FACILITATĂ A VITAMINEI C

Anca-Irina Galaction[1], Alexandra-Cristina Blaga[2], D. Caşcaval[2], Elena Folescu[2]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Bioinginerie Medicală
1 Catedra de Substanţe Bioactive şi Biotehnologii Medicale
Universitatea Tehnică "Gh. Asachi" Iaşi
Facultatea de Chimie Industrială
2 Departamentul de Inginerie biochimică

SEPARATION OF VITAMINS BY NON-CONVENTIONAL TECHNIQUES. FACILITATED PERTRACTION OF VITAMIN C (Abstract): Pertraction (permeation through liquid membranes) is one of the new techniques applied for separation and advanced purification of bioactive compounds. The study on the facilitated pertraction of vitamin C with Amberlite LA-2 underlined the significant influences of the pH-gradient between the aqueous phases, carrier concentration and mixing intensity. Thus, for reaching the maximum efficiency of vitamin C pertraction, the pH-value of the initial aqueous phase below 2, the pH-value of the final aqueous solution greater than 11 and the Amberlite LA-2 concentration in solvent layer over 80 g/l are required. **Key words**: VITAMIN C, AMBERLITE LA-2, LIQUID MEMBRANE, PERTRACTION, MASS FLOW, PERMEABILITY FACTOR

Vitamina C, denumită şi acid ascorbic, este una dintre cele mai bine cunoscute şi mai studiate vitamine, fiind biosintetizată de către organismele microbiene, vegetale şi animale, cu excepţia primatelor şi a cobaiului. In organismul uman, vitamina C deţine un rol complex şi important, datorită caracterului său antioxidant. Lipsa vitaminei C din alimentaţia umană produce boala denumită scorbut (1, 2).

Vitamina C se obţine prin extracţie din diferite materii vegetale, prin sinteză chimică, prin biosinteză sau prin procedee combinate de sinteză chimică şi biosinteză. La nivel industrial sunt aplicate două procedee, şi anume biosinteza cuplată cu transformarea chimică (procedeul Reichstein) şi fermentaţia în două stadii, cel mai mare producător fiind China (43.000 tone/an din 70.000 tone/an la nivel mondial) (1,2,3,4).

Însă, indiferent de procedeul utilizat, separarea şi purificarea vitaminei C necesită o succesiune de etape laborioase, cu consumuri importante de energie şi materiale, în special datorită numeroşilor compuşi secundari, acidul 2-cetogluconic aflându-se în proporţia cea mai mare (3, 4).

Studiile anterioare au indicat faptul că dificultăţile etapei de separare a vitaminei C pot fi considerabil diminuate prin utilizarea extracţiei reactive cu Amberlite LA-2. O dezvoltare a extracţiei reactive o reprezintă pertracţia facilitată, respectiv extracţia şi transportul prin membrane lichide utilizând un agent purtător. Principiul metodei constă în *transferul* solutului între două faze apoase între care există o diferenţă de proprietate (în general, de pH), prin intermediul unui strat de solvent organic interpus între soluţiile apoase (5,6,7,8,9).

Pornind de la rezultatele anterioare privind mecanismul separării şi influenţa factorilor determinanţi în extracţia reactivă a vitaminei C, în această lucrare sunt prezentate rezultatele obţinute în studiul pertracţiei facilitate individuale a vitaminei C.

MATERIAL ŞI METODĂ

Cercetările experimentale s-au realizat folosindu-se o instalaţie de pertracţie care permite obţinerea şi menţinerea cu uşurinţă a stratului de solvent între cele două soluţii apoase (membrană lichidă liberă). Elementul central al instalaţiei îl reprezintă celula de pertracţie, descrisă în detaliu în lucrările anterioare (10). Experimentele au fost realizate în sistem continuu, soluţiile apoase fiind alimentate separat cu un debit volumic de 1,96 l/h.

Membrana lichidă a fost alcătuită din 1,2-diclormetan în care a fost dizolvat, în diferite concentraţii variind între 10 şi 100 g/l, Amberlite LA-2 (agent purtător).

Faza apoasă iniţială a constat dintr-o soluţie 8,2 g/l vitamina C. Faza apoasă finală, respectiv faza în care se realizează reextracţia solutului, a reprezentat o soluţie de NaOH.

Corectarea pH-ului celor două faze apoase la valorile prestabilite în programul experimental s-a efectuat cu ajutorul soluţiilor 5% H_2SO_4, respectiv 5% NaOH, pe baza indicaţiilor unui pH-metru digitalic de tip Consort 831 C.

Evoluţia procesului s-a urmărit prin intermediul fluxurilor masice ale vitaminei C şi al factorului de permeabilitate prin membrana lichidă. In acest scop, s-a efectuat dozarea vitaminei C din soluţia iniţială şi finală în timpul pertracţiei şi efectuarea bilanţului de masă al solutului (pentru faza apoasă finală, concentraţia vitaminei C s-a considerat a fi suma concentraţiilor formei ascorbat şi a celei dehidro). Dozarea vitaminei C s-a realizat prin metoda spectrofotometrică şi, în paralel pentru verificare, prin metoda HPLC, utilizând o coloană de tip RSpak KC-811 (diametrul de 8 mm si lungimea de 300 mm, la 50°C). Faza mobilă a fost constituită dintr-o soluţie de 1 mM acid percloric, având un debit de 1 ml/min. Detecţia s-a realizat în UV la lungimea de undă de 210 nm.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

La modul general, separarea prin pertracţie este puternic influenţată de valoarea pH-ului soluţiilor apoase, respectiv de gradientul de pH dintre acestea, de concentraţia agentului purtător din solventul organic şi de intensitatea amestecării fazelor.

In cazul pertracţiei vitaminei C, gradientul de pH dintre cele două faze apoase va controla, pe de o parte, eficienţa extracţiei şi reextracţiei, iar pe de altă parte, viteza procesului de transport al acestui

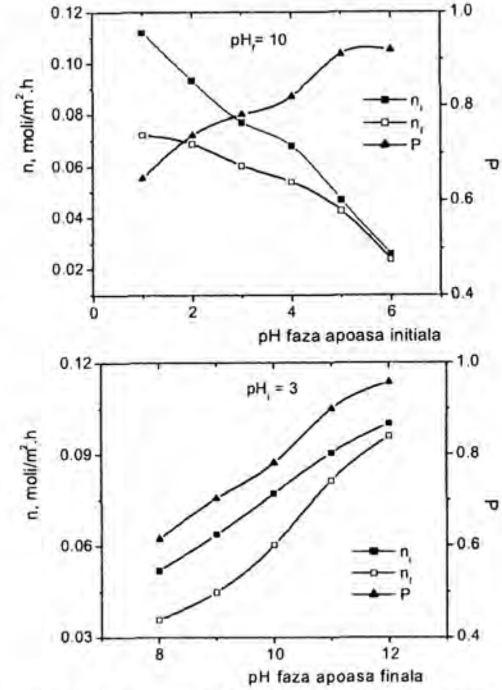


Fig. 1. Influenţa valorii pH-ului fazelor apoase iniţială şi finală asupra fluxurilor masice ale vitaminei C şi asupra factorului de permeabilitate (C_{LA-2} = 80 g/l, turaţie = 500 rpm)

compus prin stratul de solvent. In acest sens, din fig. 2 se observă că reducerea valorii pH-ului soluţiei apoase iniţiale şi creşterea pH-ului soluţiei apoase finale, deci mărirea gradientului de pH dintre aceste faze, determină intensificarea fluxurilor masice iniţial şi final ale vitaminei C.

Indiferent de polaritatea solventului, procesul decurge prin intermediul unei reacţii interfaciale de ordinul 1 în raport cu ambii componenţi, cu formarea unui sări de amoniu solvatată de molecule de extractant. Odată cu creşterea pH-ului fazei apoase iniţiale, pH_i, vitamina C se transformă în forma sa oxidată, acidul dehidroascorbic sau în ascorbatul de sodiu, pierzându-şi astfel capacitatea de a reacţiona cu extractantul.

Reducerea pH-ului fazei apoase iniţiale induce creşterea concentraţiei vitaminei C din membrana lichidă, ceea ce determină creşterea fluxului masic al vitaminei dinspre faza organică către faza apoasă finală.

Creşterea pH-ului fazei apoase finale, pH_f, măreşte viteza transformării vitaminei C în sarea de sodiu sau în forma dehidro, la interfaţa de separare dintre faza organică şi faza apoasă finală, inducând, astfel, accelerarea fluxului masic final al vitaminei C.

Performanţa sistemului de pertracţie, respectiv capacitatea de transport a membranei lichide, s-a exprimat cu ajutorul *factorului de permeabilitate*, P, definit ca raportul dintre fluxul masic al solutului dinspre faza apoasă iniţială către solvent (flux masic iniţial, n_i) şi cel dinspre solvent către faza apoasă finală (flux masic final, n_f). După cum se constată din fig. 1, creşterea pH-ului ambelor faze apoase determină creşterea factorului de permeabilitate pentru vitamina C, evoluţie indicată de apropierea fluxurilor masice iniţial şi final pentru $pH_i > 4$, respectiv $pH_f > 10$. Aceaste variaţii sunt consecinţa următoarelor fenomene:

- în domeniul de pH puternic acid al fazei apoase iniţiale, eficienţa extracţiei reactive a vitaminei C cu Amberlite LA-2 este ridicată, iar fluxul masic iniţial al vitaminei este mult mai mare decât fluxul masic final; odată cu apropierea de domeniul neutru, eficienţa extracţiei şi, implicit, fluxul masic iniţial se reduc puternic, fiind reextrasă aproape întreaga cantitate de solut din membrana lichidă;
- în domeniul de pH apropiat de neutru al fazei apoase finale, eficienţa reextracţiei este scăzută, în membrana lichidă acumulându-se vitamină C; odată cu creşterea pH-ului acestei faze apoase, viteza de reextracţie creşte semnificativ, fluxul masic final compensând aproape în totalitate fluxul masic iniţial.

Concentraţia agentului purtător, C_{LA-2}, manifestă, de asemenea, o influenţă semnificativă asupra pertracţiei vitaminei C, prin solvatarea sării de amoniu formată în urma reacţiei interfaciale, mărind astfel hidrofobicitatea produsului interfacial. În fig. 2 se observă creşterea accentuată a fluxului masic iniţial al vitaminei cu creşterea concentraţiei agentului purtător.

Cea mai mare apropiere între fluxul masic iniţial şi final al vitaminei C se obţine în domeniul concentraţiilor reduse ale Amberlite LA-2, sub 40 g/l. Deoarece vitamina C este insolubilă în diclormetan, extracţia fizică nefiind posibilă, în acest domeniu de

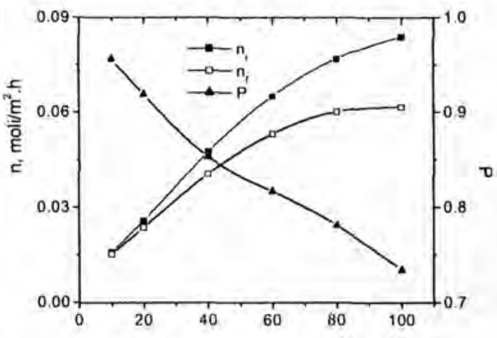


Fig. 2. Influenţa concentraţiei Amberlite LA-2 asupra fluxurilor masice ale vitaminei C şi asupra factorului de permeabilitate ($pH_i = 3$, $pH_f = 10$, turaţia = 500 rpm)

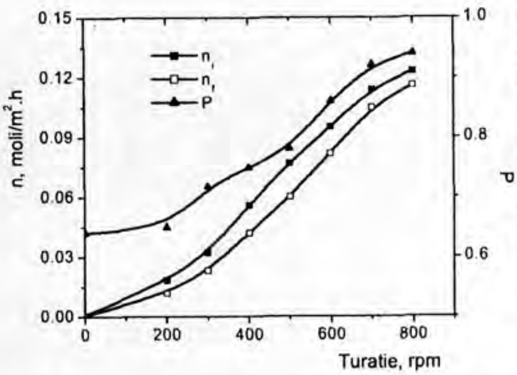


Fig. 3. Influenţa intensităţii amestecării asupra fluxurilor masice ale vitaminei C şi asupra factorului de permeabilitate (C_{LA-2}, $pH_i = 3$, $pH_f = 10$)

concentraţii ale Amberlite LA-2 cantitatea de vitamină extrasă este redusă, fiind aproape în totalitate reextrasă în faza apoasă finală. Din acest motiv, factorul de permeabilitate scade odată cu creşterea concentraţiei agentului purtător.

Mărirea turaţiei fazelor apoase induce intensificarea fluxurilor masice iniţial şi final, ca efect al reducerii rezistenţei datorate difuziei prin filmele de lichid din vecinătatea celor două interfeţe de separare, evoluţie înregistrată şi de factorul de permeabilitate (fig. 3).

Creşterea factorului de permeabilitate cu turaţia sugerează faptul că difuzia ascorbatului de sodiu, în faza apoasă finală, creează o rezistenţă superioară celei opuse de difuzia vitaminei C libere din faza apoasă iniţială, datorită structurii chimice mai voluminoase a sării de sodiu.

CONCLUZII

Studiul pertracţiei facilitate a vitaminei C cu ajutorul Amberlite LA-2 a evidenţiat faptul că pentru atingerea fluxurilor masice iniţiale şi finale maxime ale vitaminei C, separarea prin pertracţie trebuie să se realizeze la $pH_i < 2$, $pH_f > 11$, concentraţii ale Amberlite LA-2 în membrana lichidă de peste 80 g/l, în condiţiile unei amestecări intense ale fazelor apoase. Aceste condiţii sunt valabile şi pentru obţinerea unui factor de permeabilitate maxim al membranei, cu excepţia valorii pH-ului fazei apoase iniţiale, care trebuie să se situeze în apropierea domeniului neutru.

BIBLIOGRAFIE

1. Ciorănescu E. *Medicamente de sinteză*. Bucureşti : Ed. Tehnică, 1966.
2. Neamţu G. *Substanţe naturale biologic active. 1. Vitamine*. Bucureşti : Ed. Ceres, 1996.
3. *** *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*. Berlin : VCH Verlagsgessellschaft mbH, 1996.
4. *** *BASF - Annual Report*, 2003, appendix 4.2, 5.1.
5. Itoh M, Thien MP, Hatton TA, Wang DIC. A liquid emulsion membrane process for separation of amino acids. *Biotechnol Bioeng* 1990 ; 35 : 853-860.
6. Baird MTH. Solvent extraction - The challenge of a "mature" technology. *Can J Chem Eng* 1991 ; 69 : 1287-1298.
7. Lee CJ, Yeh HY, Yang WY, Kan CR. Separation of penicillin V by supported liquid membrane extraction. *Biotechnol Bioeng* 1993 ; 42 : 527-531.
8. Noble RD, Stern SA. *Membrane Separations Technology. Principles and Applications*. London : Elsevier, 1995.
9. Belafi-Bako K, Gubicza L, Mulder M. *Integration of Membrane Processes into Bioconversions*. New York : Kluwer Academic, 2000.
10. Caşcaval D, Galaction AI, Oniscu C. Selective pertraction of carboxylic acids obtained by citric fermentation. *Sep Sci Technol* 2004 ; 39 : 1907-1925.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2005 - vol. 109, nr. 4

MODELARE EXPERIMENTALĂ A EMBOLIZĂRII VASELOR SANGVINE PE CALE MAGNETICĂ

Gh. Iacob[1], Al. D. Ciochină[2], O. Bredeţean[3]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Bioinginerie Medicală
1 Disciplina de Electrotehnică
2 Disciplina de Fiziologie normală şi patologică
3 Disciplina de Farmacologie şi Toxicologie

EXPERIMENTAL MODELING OF THE BLOOD VESSELS MAGNETIC EMBOLIZATION (Abstract): The embolization of blood vessels is used on a large scale: the method is applied in different diseases, in the ablation of organs, but especially in tumor necrosis. The embolization can be also magnetic, if the embolus is obtained through the deposit in the vessel of magnetic nano or microparticles in the presence of an external magnetic field. The objective of our study was the modeling of the magnetic embolization using amorphous magnetic microspheres that have strong magnetic proprieties and are biocompatible. Experimental tests were made in order to observe the building of the magnetic embolus inside a thin spiral tube and to determine the influence of some parameters on the efficiency of occlusions: the dimensions of magnetic microspheres (1-300 mm), the debit of the liquid (4.66 - 16.5 ml/min), the viscosity of the carrier liquid (1.007 - 7.34 cSt), the direction and the intensity of the external magnetic field (340 - 600 Gs), the shape of the tube and the linear length of the deposit (5 - 50 mm). Under pre-established experimental conditions the efficiencies of occlusions were between 67 % and 100 %. **Key words**: MAGNETIC EMBOLIZATION, MAGNETIC MICROSPHERE, BLOOD VESSEL

Embolizarea vaselor sangvine în scop terapeutic este utilizată în prezent pe scară relativ extinsă: metoda este aplicată în tratamentul hemoragiilor, varicocelelor, malformaţiilor şi fistulelor arterio-venoase, dar şi în ablaţia unor organe (embolizare preoperatorie) sau în necrozarea tumorilor.

În prezent, materialele pentru embolizarea terapeutică sunt solide (balonaşe din latex sau silicon, corpuri special configurate din oţel inoxidabil sau platină, micro- sau macrospirale din materiale plastice speciale, particule gelatinoase, particule din alcool polivinilic), dar mai pot fi semilichide sau lichide (geluri de ocluzie, suspensii de colagen, cianoacrilat, etanol 96% etc.).

Embolizarea vaselor sangvine poate fi abordată şi pe cale magnetică, dacă embolusul este obţinut prin depunerea în interiorul vasului a unor nano- sau microparticule magnetice în prezenţa unui câmp magnetic.

Metoda magnetică de embolizare se află în faza de cercetare experimentală de laborator. Au fost efectuate unele investigaţii privind embolizarea vaselor sangvine cu fluide magnetoreologice (1,2,3).

Relativ recent, la Institutul de Fizică Tehnică din Iaşi au fost obţinute microparticule magnetice amorfe, care au proprietăţi magnetice superioare şi sunt biocompatibile; această nouă clasă de microparticule satisface pe deplin condiţiile pentru o embolizare magnetică (4).

Vectorizarea microparticulelor în vederea formării unor depuneri compacte şi stabile (embolusuri magnetice), capabile să întrerupă fluxul sanguin prin vas, se poate face prin câmpuri magnetostatice relativ intense, aplicate şi controlate din exterior. În acest fel, există posibilitatea ca durata embolizării temporare (atunci când este cazul) să fie controlată precis prin durata de aplicare a câmpului magnetic exterior. Un alt avantaj important al metodei constă în posibilitatea efectuării unei terapii asociate embolizare - chimioterapie sau radioterapie locoregională, dacă particulele magnetice sunt complexate cu agenţi antitumorali (citostatice sau radioizotopi).

Embolizarea cu particule magnetice ar putea fi aplicată la nivelul arteriolelor mici sau capilarelor, situaţie în care tehnicile actuale nu sunt aplicabile. Acest lucru este posibil datorită dimensiunilor foarte mici ale particulelor şi faptului că locul (sau zona) de formare a embolusurilor magnetice este dictat numai de parametrii câmpului magnetic din acel loc şi nu de poziţia cateterului prin care sunt introduse nano- sau microparticulele.

Sunt încă aspecte importante ce trebuiesc clarificate, printre care se numără cele legate de gama dimensională optimă a particulelor ce pot produce obstruarea unui anumit tip de vas sangvin, de forma şi proprietăţile magnetice ale microparticulelor, dar mai ales de structura spaţială şi intensitatea câmpului magnetic aplicat, câmp care trebuie să ducă la formarea de depuneri compacte, chiar atunci când particulele sunt foarte mici (zeci sau sute de nanometri) şi sunt antrenate de fluxul sanguin cu viteză relativ mare.

Cercetările efectuate până în prezent au relevat faptul că este posibilă realizarea embolizării magnetice prin aplicarea unui câmp magnetic din exteriorul corpului. Există totuşi o dificultate majoră în a realiza un embolus magnetic doar într-un anumit loc dintr-un vas sanguin, vas ce poate avea dimensiuni mici, o formă neliniară şi în plus poate fi situat la o distanţă relativ mare de sursa de câmp magnetic. Dificultatea constă în obţinerea unei structuri spaţiale de câmp magnetic care să concentreze liniile câmpului doar în locul din vasul sangvin unde se doreşte formarea embolusului magnetic. O rezolvare posibilă a acestei probleme poate fi introducerea unor fire magnetizabile subţiri (asemănătoare acelor de acupunctură) în imediata vecinătate şi perpendicular pe vasul sangvin. Firele magnetizabile (de exemplu, din oţel inoxidabil magnetic, din aliaj magnetic pe bază de nichel) distorsionează local câmpul magnetic aplicat din exterior. Neuniformitatea locală de câmp generată de fir va duce la apariţia unor forţe magnetice intense ce se vor exercita asupra particulelor aflate în vasul sangvin din apropierea firului. În acest mod, particulele vor forma o depunere compactă în interiorul vasului doar în locul din imediata vecinătate a firului, depunere care în anumite condiţii poate produce embolia vasului. O astfel de embolizare, prin care se poate prestabili (ţinti) locul din vasul sangvin unde se va forma embolusul, se poate denumi *embolizare magnetică ţintită*. Prin această tehnică pot fi obţinute depuneri şi într-o regiune vascularizată din vecinătatea firului, dacă raza de acţiune a forţei magnetice determinată de neomogenitatea indusă de firul magnetizat se întinde în acea regiune. Mai mult, plasarea unui grup de fire magnetizabile într-o configuraţie spaţială adecvată, ar permite fixarea microparticulelor într-o întreagă zonă vascularizată, condiţia esenţială fiind perpendicularitatea cât mai bună dintre fire şi direcţia câmpului magnetic de fond aplicat din exterior (5).

MATERIAL ŞI METODĂ

Pentru a modela şi studia procesul de embolizare cu microparticule magnetice am

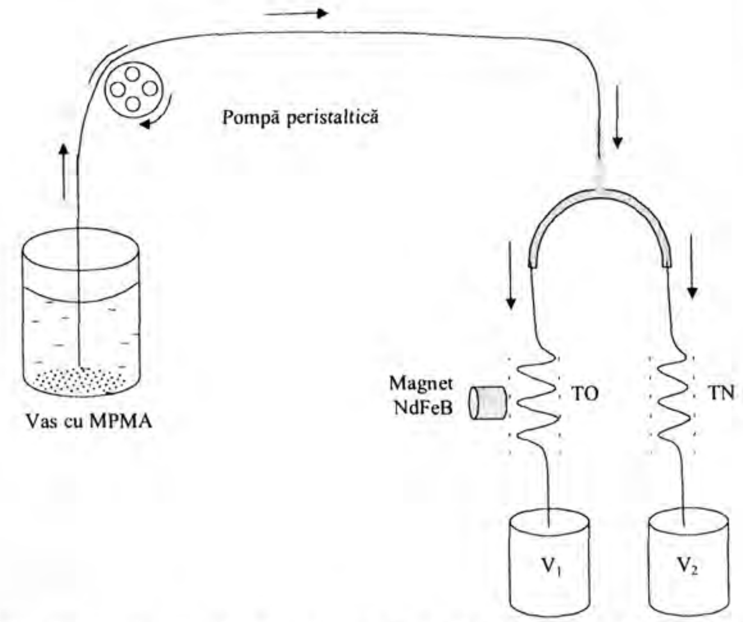


Fig. 1. Montajul experimental utilizat pentru testele de simulare a embolizării magnetice

utilizat un montaj compus dintr-un sistem de două tuburi subţiri din cauciuc siliconic (diametrul interior 1 mm) spiralate sau drepte, o pompă peristaltică cu debit programabil, un vas de alimentare în care au fost introduse microparticulele magnetice şi două vase pentru determinarea debitelor de curgere prin cele două tuburi (fig. 1).

Experimentările au fost efectuate cu microparticule magnetice amorfe (MPMA): acestea au un grad foarte ridicat de sfericitate datorat procedeului de obţinere (atomizare cu jeturi încrucişate de gaz - lichid şi răcire ultrarapidă), sunt inerte din punct de vedere chimic şi prezintă suprafeţe perfect netede.

Pentru observarea fenomenului şi determinarea eficacităţii de obturare a tubului s-au efectuat teste experimentale sistematice printre parametrii modificaţi fiind: -gama dimensională (clasa granulometrică) a microsferelor; -viscozitatea lichidului de antrenare η_{LA} (viscozitatea plasmei sangvine este aproximativ de 1,5 ori mai mare decât a apei, iar a sângelui integral de 3-8 ori mai mare decât a apei, în funcţie de valoarea hematocritului): ca lichid de antrenare s-a folosit soluţie de glicerină în apă distilată de diferite concentraţii (şi implicit viscozităţi); -debitul de curgere a lichidului de antrenare; -forma tubului (tub spiralat şi tub drept); -lungimea coloanei de microparticule depusă în tubul subţire; -valoarea intensităţii câmpului magnetic aplicat.

Testele experimentale au decurs astfel: -a fost programat debitul pompei peristaltice; -s-a măsurat debitul iniţial D_1 de curgere liberă a lichidului prin tubul ce urma sa fie obturat (TO) şi debitul iniţial D_2 prin tubul paralel ce urma să rămână neobturat (TN); -s-a plasat în diferite poziţii un magnet permanent de înaltă energie (magnet NdFeB) în vecinătatea TO; -s-a efectuat o depunere de MPMA în interiorul tubului, prin antrenarea lor cu lichidul purtător pompat din vasul de alimentare; -după formarea unei anumite depuneri de microsfere (embolus "magnetic") în interiorul tubului TO s-au determinat modificările de debit survenite prin cele două tuburi (scădere prin TO şi, respectiv, creştere prin TN), valoarea scăderii debitului DD_1 prin tubul obturat fiind o măsură a eficacităţii de obturare.

Eficacitatea de obturare am definit-o ca raportul între valoarea scăderii debitului lichidului prin TO şi debitul iniţial înainte de obturare:

$E = \Delta D_1 / D_1$.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

În funcţie de poziţia în care a fost plasat magnetul permanent de înaltă energie şi de alţi parametri experimentali, s-a observat formarea în interiorul TO (spiralat sau drept) a anumitor forme de depuneri (fig. 2).

În tabelul I sunt sintetizate condiţiile de lucru şi eficacităţile de obturare obţinute pentru fiecare caz în parte.

Experimentele de modelare a embolizării vaselor sangvine au relevat o serie de aspecte inedite privind acest proces.

Obturarea cu MPMA se poate realiza la valori relativ scăzute ale câmpului magnetic aplicat (B_0 = 340–1600 Gs), aceasta datorându-se proprietăţilor magnetice puternice ale microsferelor. Experimentele au fost efectuate în condiţiile unei viteze medii ale lichidului purtător similară cu cea mai mare viteză a sângelui (20-25 cm/s): la viteze de curgere mai reduse, captarea magnetică ar putea avea loc la valori chiar mai mici ale câmpului magnetic aplicat.

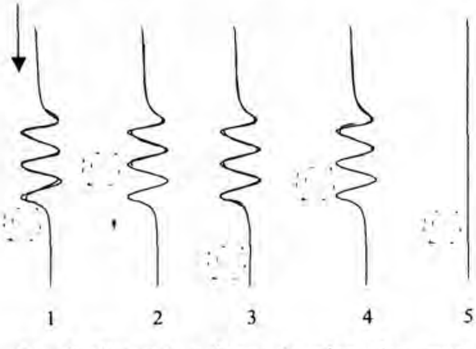


Fig. 2. Tipuri de coloane de microsfere magnetice formate în interiorul tuburilor: 1- coloană în zona spiralată a tubului; 2- coloană în zona spiralată şi zona dreaptă superioară; 3- coloană în zona spiralată şi zonele drepte; 4- coloană necompactă; 5- coloană în tubul drept

Datorită proprietăţilor magnetice accentuate şi probabil formei sferice a MPMA, direcţia câmpului magnetic exterior nu prezintă o foarte mare importanţă în procesul de embolizare: s-a constatat că o direcţie perpendiculară a câmpului sau o direcţie paralelă a acestuia cu tubul produce obturarea cu eficienţă aproape similară.

În cazul testelor cu MPMA din clasa granulometrică +150 - 300 μm s-a observat că, după dispariţia câmpului magnetic (îndepărtarea magnetului), coloana de obturare rămâne în tub, rezistând la presiunea exercitată de lichid. O explicaţie posibilă este faptul că remanenţa magnetică a microsferelor de aceste dimensiuni facilitează menţinerea interacţiunilor magnetice între ele, interacţiune suficient de puternică pentru ca depunerea să rămână aproape intactă.

La testele efectuate cu microsfere din clasa 0 - 150 μm s-a observat o eficacitate de obturare în general mai bună comparativ cu clasa +150 - 300 μm. De asemenea, s-a constatat că după îndepărtarea magnetului, coloana este evacuată din tub, probabil datorită interacţiunii magnetice mai slabe şi existenţei unui alt mod de împachetare a microsferelor.

Obturarea depinde de lungimea coloanei de obturare: cu cât lungimea este mai mare, cu atât obturarea este mai bună.

La debite mici de curgere (deci la viteze de antrenare mici) depunerea de MPMA nu a mai fost compactă, ci sub formă de coloană fragmentată: este posibil ca debitul să scadă după formarea unei depuneri parţiale, iar captarea în continuare a microsferelor să aibă loc în alte condiţii decât cele iniţiale (viteză mai mică, ce duce la o captare a particulelor la un câmp magnetic mai slab şi deci la o compactare mai scăzută).

La depunerile sub formă de coloane lungi (peste 10 mm), s-a observat că prima

TABELUL 1

Sinteza condiţiilor de experimentare şi eficacităţile de obturare obţinute

Test	Clasa MPMA (μm)	Debit iniţial prin TO (ml/min)	Viscozitate η_{LA} (cSt)	Poziţia magnetului NdFeB	Inducţia magnetică (Gs)	TO S-spiralat D-drept	Lungimea coloanei de MPMA (mm)	Eficacitate E
A.1	150-300	15,5	1,007	Perpendicular pe spire, central	620	S	12	0,81
A.2	150-300	15,5	1,007	Perpendicular pe spire, central	620	S	32	0,82
A.3	150-300	15,5	1,007	Axial faţă de spire, marginea la ultima spiră	810	S	18	0,89
A.4	150-300	15,5	1,007	Axial faţă de spire, marginea la ultima spiră	810	S	42	0,92
A.5	150-300	8,33	1,007	Axial faţă de spire, marginea la ultima spiră	810	S	39	0,90
A.6	150-300	5,7	1,007	Axial faţă de spire, marginea la ultima spiră	810	S	Coloană necompactă	0,91
B.1	150-300	12,0	7,34	Perpendicular pe spire, central	620	S	32	0,88
B.2	150-300	8,17	7,34	Axial faţă de spire, marginea la ultima spiră	810	S	44	0,90
B.3	150-300	8,17	7,34	Axial faţă de spire, la 8 mm de ultima spiră	340	S	20	0,80
B.4	150-300	8,17	7,34	Axial faţă de spire, la 8 mm de ultima spiră	340	S	52	0,92
B.5	150-300	5,33	7,34	Axial faţă de spire, la 8 mm de ultima spiră	340	S	Coloană necompactă	0,88
C.1	150-300	8,0	7,34	Perpendicular pe tub	740	D	6	0,67
C.2	150-300	8,0	7,34	Perpendicular pe tub	740	D	10	0,73
C.3	150-300	8,0	7,34	Perpendicular pe tub	740	D	15	0,86
C.4	150-300	8,0	7,34	Perpendicular pe tub	740	D	30	0,89
C.5	150-300	8,0	7,34	Perpendicular pe tub	1600	D	10	0,67
C.6	150-300	8,0	7,34	Perpendicular pe tub	1600	D	24	0,79
D.1	0-150	15,0	3,5	Perpendicular pe spire, central	620	S	16	0,67
D.2	0-150	15,0	3,5	Perpendicular pe tub, marginea în dreptul ultimei spirei	740	S	Coloană necompactă	0,93
D.3	0-150	4,66	3,5	Perpendicular pe tub, marginea în dreptul ultimei spirei	740	S	Coloană necompactă	0,89
D.4	0-150	5,66	3,5	Perpendicular pe tub, marginea în dreptul ultimei spirei	740	S	23	0,94
D.5	0-150	16,5	3,5	Perpendicular pe tub	1200	D	6	0,76
D.6	0-150	16,5	3,5	Perpendicular pe tub	1200	D	22	0,94
D.7	0-150	16,5	3,5	Perpendicular pe tub	1200	D	30	0,95
E	~ 1	6,0	3,5	Perpendicular pe tub	1120	D	5	1

zonă, cea dinspre magnetul permanent, acolo unde câmpul este mai intens, are un grad de împachetare a microsferelor mai redus față de restul coloanei. Acest fenomen apare probabil datorită unor forțe magnetice foarte puternice, care determină o anumită structură de împachetare a microsferelor, mai rarefiată. S-ar părea că peste o anumită valoare a intensității câmpului magnetic, obturarea poate deveni mai puțin eficientă în cazul microsferelor cu dimensiuni +150 - 300 μm. Există probabil o interdependență între valoarea câmpului magnetic aplicat şi debitul lichidului, debit care determină viteza de antrenare a microsferelor magnetice şi, prin aceasta, modul de captare şi împachetare a lor.

Viscozitatea lichidului influențează eficacitatea obturării : s-au obținut obturări mai eficace la lichidul mai viscos (în aceleaşi condiții de proces, un vas prin care curge un lichid mai viscos poate fi mai uşor de obturat).

Dimensiunile MPMA influențează, de asemenea, eficacitatea, o clasă granulometrică joasă ducând la o eficacitate mai ridicată. Am constatat experimental că se obține o blocare completă a tubului ($E = 1$) atunci când particulele au dimensiunea medie de 1 μm.

În embolizarea vaselor sangvine pe cale magnetică, dimensiunile microparticulelor ar trebui strict corelate cu lumenul vasului. Astfel, în cazul arterelor, care au diametrul 2-3 mm, s-ar putea utiliza microparticule cu dimensiunea maximă de 300 μm. În schimb, în cazul arteriolelor sau arteriolelor terminale, care au diametrul între 6 şi 20 μm, ar trebui utilizate microparticule magnetice cu dimensiuni mult mai mici (1–3 μm).

CONCLUZII

S-a efectuat un studiu experimental privind modelarea embolizării vaselor sangvine pe cale magnetică, pentru formarea embolusului utilizându-se microparticule magnetice amorfe şi câmpuri magnetice aplicate din exterior. S-a observat că procesul de obturare cu MPMA se poate realiza la valori scăzute ale câmpului magnetic (340-1600 Gs) şi la viteze relativ mari ale lichidului (20-25 cm/s). O dimensiune mai mică a microparticulelor, o lungime mai mare a embolusului magnetic şi o viscozitate mai ridicată a lichidului purtător creşte eficacitatea procesului de obturare magnetică. În condițiile experimentale date, s-au obținut eficacități de obturare situate între 67% şi 100%.

BIBLIOGRAFIE

1. Babincova M, Babinec P, Bergemann C. High-gradient magnetic capture of ferrofluids : implications for drug targeting and tumor embolization. *Zeitschrift für Naturforschung* 2001 ; Section C : 909-911.
2. Sheng R, Flores GA, Liu J. In vitro investigation of a novel cancer therapeutic method using embolizing properties of magnetorheological fluids. *J Magn Magn Mater* 1999 ; 194 : 167-175.
3. Liu J, Flores GA, Sheng R. In vitro investigation of blood embolization in cancer treatment using magnetorheological fluids. *J Magn Magn Mater* 2001 ; 225 : 209-217.
4. Chiriac H, Moga AE, Iacob Gh, Mungiu OC. Amorphous magnetic microspheres for biomedical applications. *J Magn Magn Mater* 2005 ; 293 : 28-93.
5. Iacob Gh, Rotariu O, Strachan NJC, Hafeli UO. Magnetizable needles and wires - modeling an efficient way to target magnetic microspheres in vivo. *Biorheology* 2004 ; 41 : 599-612.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2005 - vol. 109, nr. 4

HIPERTERMIA CU MICROUNDE REZULTATE EXPERIMENTALE PRELIMINARE

Anca Munteanu[1], Fl. Munteanu[1], E. Bild[2], P. Gasner[3]
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
1 Facultatea de Bioinginerie Medicală
2 Facultatea de Medicină
Universitatea "Al.I. Cuza" Iaşi
3 Facultatea de Fizică

MICROWAVES HYPERTHERMIA. PRELIMINARY EXPERIMENTAL RESULTS (Abstract): **Aim**: The main aim of this study was to present a way of designing a hyperthermia device based on microwaves, which will be used for cancer treatment in association with radiotherapy. **Material and methods**: A hyperthermia device with two parts - the electrical part and the mechanical support - was built. The surface temperature distribution was evaluated using a plastic material with micropockets filled with water. **Results**: The experimental results were obtained by measuring the temperature in each micropocket. These values helped to evaluate the surface temperature distribution and to delimitate the region with useful temperature. **Key words**: HYPERTHERMIA, MICROWAVES, CANCER, TEMPERATURE DISTRIBUTION

Hipertermia constă în aplicarea de temperaturi ridicate, uzual în intervalul 41-45°C, pentru distrugerea tumorilor.

Metoda se aplică în asociere cu celelalte terapii oncologice, în scopul potenţării efectului radioterapiei sau al agenţilor citotoxici (1).

În ultimii ani, asistăm la o creştere a interesului pentru integrarea hipertermiei în tratamentul multimodal al cancerului, justificată de numeroase studii in vitro şi in vivo, care evidenţiază atât efectul citotoxic direct al hipertermiei (leziuni letale sau subletale), cât şi capacitatea de radiosensibilizare (potenţarea efectului antitumoral al radiaţiilor ionizante).

Modelul care aproximează cel mai bine distrugerea celulară prin căldură a fost propus de Jung (1991) şi presupune două etape: prima constă din apariţia de leziuni neletale, care sunt convertite în leziuni letale în a doua etapă.

După încălzirea celulelor un timp t la o temperatură stabilită, fracţia de supravieţuire S este dată de ecuaţia:

$$S = \exp[(p/c)\times(1-c\times t-\exp(-c\times t)]$$

în care p este rata constantă de producere de leziuni neletale/celulă/unitate de timp, iar c este rata de conversie constantă a leziunilor neletale în leziuni letale/timp.

Agentul fizic care produce efectul termic în hipertermia clinică este câmpul electromagnetic ce poate avea frecvenţe foarte mari (300-2450 MHz), frecvenţe scăzute (60-120 MHz), frecvenţe radio (0,1-27 MHz) sau frecvenţe în domeniul ultrasunetelor (0,3-3 MHz) (1,2).

MATERIAL ŞI METODĂ

Pentru realizarea experimentelor ce se vor desfăşura în scopul asocierii hipertermiei în tratamentul cancerului, a fost proiectat şi realizat prin autodotare un aparat de hipertermie cu microunde pe frecvenţa

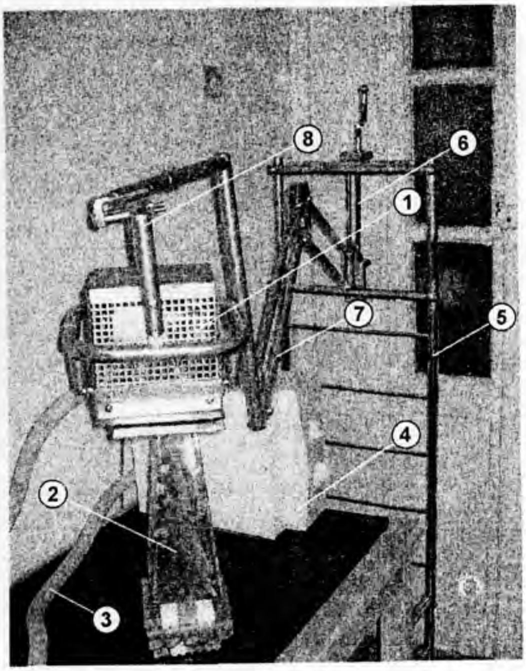


Fig. 1. Vedere de ansamblu a aparatului de hipertermie : 1 - carcasă magnetron ; 2 - aplicator ; 3 - cablu de legătură dintre magnetron şi sistemul de comandă ; 4 - sistem de comandă ; 5 - cadrul de susţinere ; 6 - dispozitiv de reglaj vertical ; 7 - braţ articulat ; 8 - cap magnetron

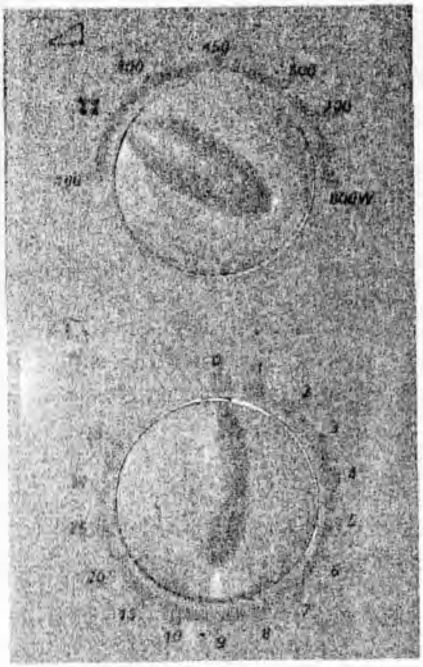


Fig. 2. Comutatoarele de comandă ; comutatorul superior este pentru reglaj puterii în intervalul 100W - 800W, iar comutatorul inferior pentru reglajul timpului de expunere

de 2450 MHz.

Aparatul este constituit din două părţi principale : partea mecanică şi partea electrică.

Partea electrică se compune dintr-un magnetron, un aplicator şi un sistem de comandă.

Partea mecanică, care susţine şi asigură mobilitatea sistemului aplicator-magnetron, este alcătuită din cadrul de susţinere, dispozitivul de reglaj vertical, braţul articulat şi capul magnetron.

O vedere de ansamblu, unde se pot observa componentele aparatului de hipertermie este ilustrată în figura 1.

Partea electrică este formată din magnetron, montat într-o carcasă (fig. 1, reperul 1) unde se găseşte un ghid de undă (dispozitiv de deflecţie a microundelor de la magnetron la aplicator).

Ghidul de undă a fost realizat după o concepţie proprie şi a fost confecţionat din tablă din oţel inoxidabil, din aliaj CoCrMo, cu grosime de 2 mm.

O altă componentă este reprezentată de sistemul de comandă. Acest sistem permite reglarea puterii emise de magnetron între 100W şi 800W.

De asemenea, sistemul de comandă permite reglarea timpului de funcţionare a magnetronului şi oprirea automată, prin intermediul unui timer. Timpul de oprire automată poate fi reglat de la 1 min. până la 35 min. reglajul puterii emise de magnetron şi a timpului de oprire automată se realizează cu ajutorul a două comutatoare aflate pe partea frontală a sistemului de comandă (fig. 2).

Partea mecanică are rolul de a susţine şi de a permite mobilitatea magnetronului împreună cu aplicatorul. Susţinerea ansamblului este realizată de un cadru de susţinere (fig. 1, reper 5).

Mobilitatea ansamblului aplicator-magnetron este asigurată de mai multe dispozitive: un dispozitiv de reglaj vertical care asigură două grade de libertate (o translaţie şi o rotaţie necesară poziţionării majore a ansamblului aplicator-magnetron), un braţ articulat care asigură un grad de libertate (o translaţie), o cuplă de rotaţie pentru poziţionarea minoră a aplicatorului (un grad de libertate) şi capul magnetron care asigură rotaţia ansamblului aplicator-magnetron în jurul centrului său de greutate pe trei axe perpendiculare (trei grade de libertate). Pe ansamblu, sistemul are 7 grade de libertate, fiind posibilă astfel, o mare mobilitate a întregului sistem.

Reglajul vertical al întregului ansamblu este asigurat de o cuplă şurub-piuliţă. Şurubul poate fi acţionat manual prin intermediul unei manivele. De asemenea, pentru ca şurubul să nu se deplaseze pe verticală, s-a montat între manivelă şi partea activă a şurubului o cuplă de rotaţie, fixată de cadrul de susţinere, care pe lângă posibilitatea rotirii, blochează deplasarea pe verticală a şurubului (fig. 1 reperul 6). Cupla şurub-piuliţă se poate deplasa paralel cu axul şurubului pe un ghidaj cilindric montat pe piuliţă, pe ghidaj fiind montat şi braţul articulat. Ghidajul cilindric alunecă pe o bară verticală şi permite atât deplasarea pe verticală a sistemului, cât şi o rotaţie de poziţionare majoră a braţului articulat. Reglajul se realizează astfel: la rotaţia manivelei, şurubul ridică sau coboară ghidajul cilindric, în funcţie de sensul de rotaţie, antrenând în acest fel şi braţul articulat la capătul căruia se găseşte capul magnetron.

Braţul articulat permite poziţionarea capului magnetron în orice punct al suprafeţei unui sector de cerc atât printr-o mişcare de rotaţie descrisă anterior, cât şi o translaţie de apropiere-îndepărtare faţă de cadrul de susţinere (fig 1, rep 7).

Capul magnetron poate poziţiona suprafaţa activă a aplicatorului pe întreaga suprafaţă a unei calote sferice. În acest fel, suprafaţa activă a aplicatorului poate fi aşezată în orice plan înclinat, în funcţie de poziţionarea pacientului şi de necesităţile terapeutice (fig. 1, reper 8). De asemenea, este posibilă şi poziţionarea suprafeţei dreptunghiulare a aplicatorului în funcţie de dispunerea tumorii, printr-o rotaţie verticală. Pentru acest lucru, capul magnetron are posibilitatea de rotaţie a ansamblului aplicator-magnetron în jurul centrului său de greutate pe o axă verticală şi două orizontale.

Articulaţiile care asigură rotaţia au posibilitatea de autoblocare (au un coeficient de frecare mare) şi, în acest fel, aplicatorul odată fixat într-o poziţie nu se mai deplasează.

REZULTATE

ÎÎn aplicarea tratamentului prin hipertermie are importanţă determinarea suprafeţei pentru care temperatura are o valoare mai mare sau egală cu 42,5°C. Pentru aceasta, sub aplicator la distanţă foarte mică (2 mm), s-a aşezat un corp din material plastic compartimentat în cuburi (14×9 cuburi), fiecare cu latura de 1 cm care s-au umplut cu apă. Pereţii acestor cuburi au grosimea de 1 mm.

După încălzire timp de 30 min. s-a măsurat temperatura din fiecare compartiment. Distribuţia spaţială şi plană a temperaturii este ilustrată în figura 3.

DISCUŢII

Există principii biologice clare pentru a justifica asocierea hipertermiei cu radioterapia şi chimioterapia.

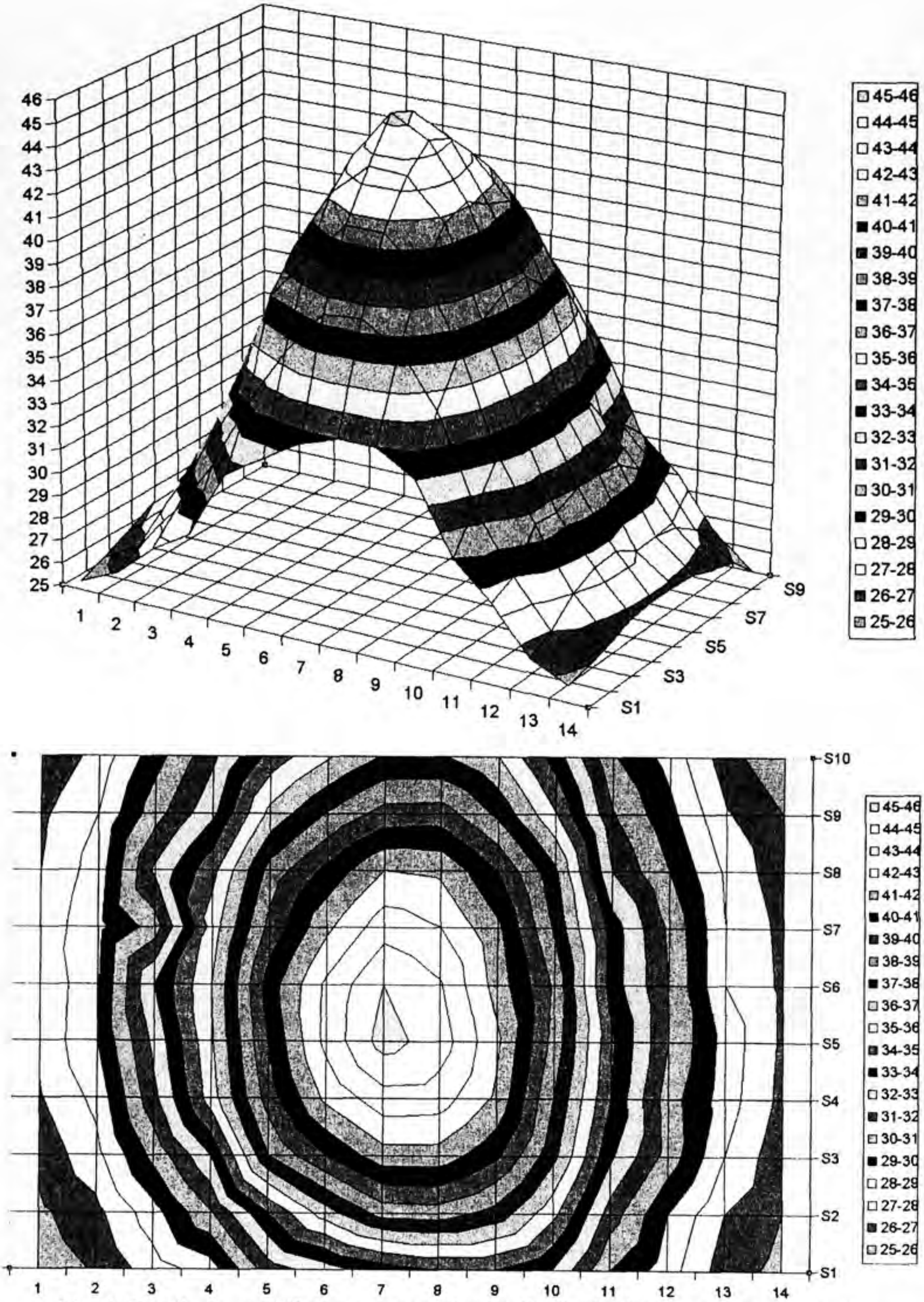


Fig. 3. Distribuţia spaţială de temperatură (sus) ; distribuţia plană de temperatură (jos)

Sensibilizarea celulelor prin căldură şi moartea acestora poate fi cuatificată printr-o funcţie dependentă de timp şi temperatură. Căldura are efect în special asupra celulelor radiorezistente şi chiar o încălzire medie creşte reoxigenarea tumorilor.

Aria terapeutic utilă obţinută din graficul distribuţiei de temperatură pe suprafaţă a fost de 26,5% din întreaga arie aflată în câmpul de microunde, rezultat concordant cu datele din literatură (3) privind hipertermia cu o singură antenă. Mărirea ariei terapeutice se poate realiza prin utilizarea mai multor antene sau prin optimizarea geometriei aplicatorului (4,5).

După o înţelegere globală a mecanismelor şi cineticii efectelor căldurii, se vor îmbunătăţi strategiile pentru folosirea efectelor terapeutice ale hipertermiei ca adjuvant, în direcţia modificării pH-ului, influenţării activităţii mesagerilor intracelulari şi anulării termotoleranţei relative a ţesuturilor tumorale. În viitor este necesară definirea dozei termice optime şi a secvenţialităţii hipertermie-radioterapie, chimioterapie plus hipertermie cu sau fără radioterapie, incluzând studiile de lungă durată.

Clinic, atât pentru tumorile spontane apărute la om cât şi pentru cele apărute la animale, hipertermia în asociere cu radioterapia a îmbunătăţit răspunsul şi controlul local al acestora. Principalul impediment a fost însă imposibilitatea realizării unei încălziri uniforme a volumului de ţesut tumoral. Limitele echipamentului tehnic nu au fost luate în considerare până la eşecul primelor statistici.

Asocierea radioterapie-hipertermie are avantaje versus radioterapie neasociată, confirmate de numeroase trialuri referitoare la creşterea ratei răspunsului complet şi a supravieţuirii generale.

CONCLUZII

În Clinica de Oncologie-radioterapie din cadrul Spitalului „Sf. Spiridon" Iaşi, a fost conceput şi realizat un aparat de hipertermie. S-a constatat experimental că aria terapeutic utilă reprezintă 26,5% din întreaga arie aflată în câmpul de microunde. În viitor preconizăm ca experimentele să fie făcute cu dispozitive speciale de termometrie care să permită monitorizarea în mod continuu a temperaturii în timpul încălzirii cu microunde.

BIBLIOGRAFIE

1. Dubois BJ. Hyperthermie : principles, techniques. Plan actuelle dans le traitement des cancers. *Radioter* 1995 ; 82 : 207-224.
2. Hinkelbein W, Bruggmoser G, Engelhardt R. *Preclinical Hyperthermia*. Springer Verlag, 1998.
3. Perez AC, Jones EL, Samulski ThV. *Hyperthermia in Principles and Practice of Radiation Oncology*. 2004, 24, 712-723.
4. Seebass M, Beck R, Gellermann J et al. Electromagnetic phased arrays for regional hyperthermia : optimal frequency and antenna arrangement. *Int J Hyperthermia* 2001 ; 17 : 321-366.
5. Zhang Y, Joines WT, Oleson JR. Heating patterns generated by phase modulation of a hexagonal array of interstitial antennas. *IEEE Trans Biomed Eng* 1991 ; 38 : 92-97.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2005 - vol. 109, nr. 4

EVALUAREA EXPERIMENTALĂ A DINAMICII ŞOLDULUI

P. Botez, Fl. Munteanu
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Facultatea de Bioinginerie Medicală

EXPERIMENTAL EVALUATION OF HIP DYNAMICS (Abstract): **Aim**: The main aim of this study was to build a dynamometric platform in order to measure the variation of the reaction force on the ground, a very important parameter for evaluating the stability of a patient. **Material and methods**: A dynamometric platform for experimental determination of ground-side reaction was design. Using this platform, a theoretical model of the active forces in the limb joints was elaborated. **Results**: The experimental results of experiments on healthy persons and patients with locomotion disabilities were combined with the theoretical model to determinate the hip reaction force. **Key words**: DYNAMOMETRIC PLATFORM, REACTION FORCE, LIMB JOINTS, LOCOMOTION DISABILITIES

În foarte multe cazuri este necesară cunoaşterea variaţiei forţei rezultante de la nivelul şoldului, mai ales în cazul pacienţilor cu endoproteză de şold. Noi am elaborat un model teoretic pentru calculul rezultantei ce acţionează asupra capului femural, model care, asociat cu rezultatele experimentale obţinute cu o platformă dinamometrică, să permită evaluarea în final a rezultantei de la nivelul şoldului pentru cazuri particulare.

MATERIAL ŞI METODĂ

1. Platforma dinamometrică

Platforma are o construcţie relativ simplă, fiind realizată din două plăci: o placă superioară cu dimensiuni 500 mm × 500 mm iar placa inferioară cu dimensiuni 500 mm × 700 mm. Între ele se află patru resoarte.

Pe placa inferioară se află plasat traductorul de deplasare, ce constă într-un angrenaj cremalieră pe sector dinţat, astfel încât cursa maximă să fie de 25 mm. Coaxial cu axa de rotaţie a sectorului dinţat, s-a montat un potenţiometru cu valoarea de 1kΩ, acesta fiind conectat la o placă de achiziţie de date.

Cremaliera este legată la un capăt cu un fir, care este trecut printr-un scripete şi este legat la placa superioară. Celălalt capăt este legat de un arc cu o constantă de elasticitate foarte mică (0,1N/mm).

Funcţionarea platformei are loc în felul următor: la punerea unei greutăţi pe placa superioară, aceasta se deplasează în jos; firul este tras prin intermediul cremalierei de arcul cu constanta de elas-ticitate mică, cremaliera se deplasează şi roteşte sectorul dinţat inducând o variaţie de rezistenţă a potenţiometrului fixat coaxial cu sectorul dinţat: în consecinţă, variaţia de tensiune obţinută este culeasă de placa de achiziţie date. Potenţiometrul este astfel montat încât creşterea forţei asupra plăcii superioare, să aibă ca efect creşterea şi nu scăderea tensiunii culese de placa de achiziţie.

În literatura de specialitate, valoarea maximă a reacţiunii din partea solului este de maximum 1,1 ori greutatea corpului. Din

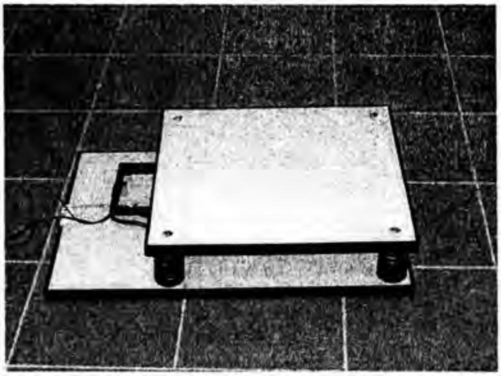


Fig. 1. Platforma dinamotrică

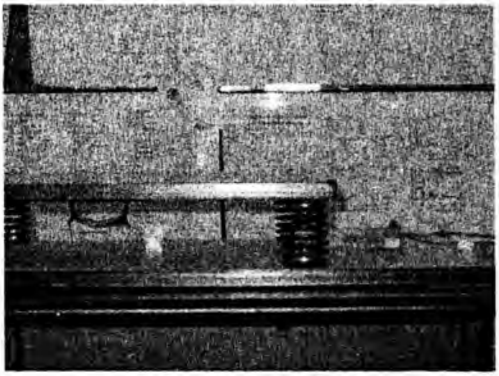


Fig. 2. Traductorul de deplasare

acest motiv, am ales o constantă de elasticitate a arcurilor dintre placa inferioară şi cea superioară cu valoarea de 13,5 N/mm. Din calcul, rezultă că forţa maximă ce poate fi măsurată cu această platformă este 1350 N, ceea ce însemnă că masa maximă a unui subiect ce poate fi evaluat cu această platformă dinamometrică este de 125 kg.

Din construcţie, s-a prevăzut şi posibilitatea montării unor arcuri coaxiale cu primele, cu constanta de elasticitate de 20 N/mm, ceea ce în final permite măsurătoarea unei valori maxime a masei de 310 kg (în această situaţie, acurateţea măsurătorilor este mai mică). Mărirea rigidităţii elementelor elastice dintre plăci facilitează însă utilizarea platformei la măsurarea forţei de reacţiune din partea solului în cazul săriturilor.

2. Etalonarea platformei

Placa de achiziţie folosită este de tip Super 12 bit A/D D/A, având 12 intrări şi două ieşiri, tensiunile de alimentare date de placă fiind de +5V, -5V, +12V, -12V, cu posibilitatea de alimentare atât bipolar cât şi unipolar. S-a folosit în această situaţie alimentarea unipolară iar ca tensiune aplicată la una din bornele exterioare ale potenţiometrului, tensiunea de +5V, cealaltă fiind pusă la masă, borna de mijloc a potenţiometrului fiind conectată la canalul 1 al plăcii de achiziţie date. Softul utilizat, dedicat acestei plăci de achiziţie date, este EasyDAQ. În urma măsurătorilor, s-a cules un şir de valori convertit într-o bază de date ce poate fi vizualizată în Microsoft Excel. Se poate obţine simultan şi reprezentarea grafică a variaţiei de tensiuni culese de placă.

Atunci când platforma este neîncărcată, tensiunea culeasă de placa de achiziţie date

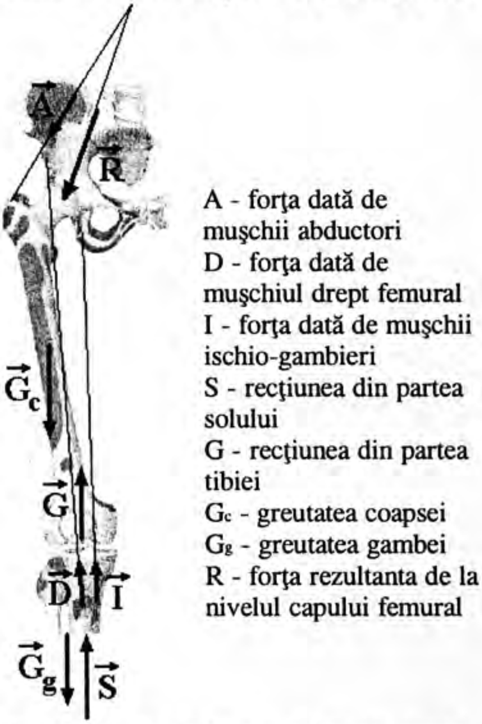

$\vec{A}$
$\vec{R}$
$\vec{G_c}$
$\vec{G}$
$\vec{D}$
$\vec{I}$
$\vec{G_g}$
$\vec{S}$
A - forţa dată de muşchii abductori
D - forţa dată de muşchiul drept femural
I - forţa dată de muşchii ischio-gambieri
S - recţiunea din partea solului
G - recţiunea din partea tibiei
Gc - greutatea coapsei
Gg - greutatea gambei
R - forţa rezultanta de la nivelul capului femural

Fig. 3. Sistemul de forţe ce acţionează asupra unui femur

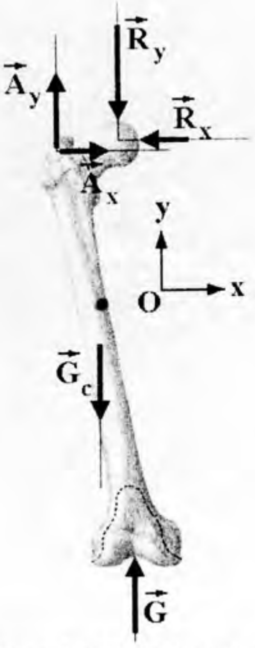


Fig. 4. Sistemul redus de forţe ce acţionează asupra femurului, raportat la un sistem de coordonate xOy

este de 1,38 V. Prin aşezarea pe platformă a unor mase cu valori de 20 kg, 40 kg, 60 kg şi 80 kg, şi măsurarea diferenţei de tensiune pentru fiecare caz în parte, s-a calculat factorul de conversie forţă-tensiune cu valoarea de 922 N/V.

3. Modelul teoretic

Pentru început se evaluează forţele ce acţionează asupra femurului drept în timpul mersului, luând în consideraţie punctele de inserţie ale muşchilor (1) şi, implicit, direcţiile de acţiune ale forţelor.

Izolând femurul, considerându-l corp liber, se ajunge la un sistem redus de forţe (descompus pe axele Ox şi Oy corespunzător sistemului de coordonate xOy) prezentat în figura 4.

Se consideră cazul cvasistatic, în care, pentru un interval de timp foarte scurt, se consideră că femurul este în echilibru. În concluzie, ecuaţiile de echilibru ale forţelor sunt:

$$G = S + I + D - G_g \qquad (1)$$

$$R_x = A_x = A \cdot \sin 30^o \qquad (2)$$

$$R_y = A_y + G + G_c = A \cdot \cos 30^o + G + G_g \qquad (3)$$

Ţinând cont de faptul că înclinarea rezultantei ce acţionează asupra capului femural este de aproximativ 21° faţă de verticală se poate scrie că:

$$R_x = R \cdot \sin 21^o \qquad (4)$$

$$R_y = R \cdot \cos 21^o \qquad (5)$$

$$R = \sqrt{R_x^2 + R_y^2} \qquad (6)$$

Din relaţiile anterioare, parametrul necunoscut este forţa dată de muşchii abductori, forţele date de ceilalţi muşchi putând fi determinată cu ajutorul unor miografii. Se ştie, de asemenea că greutatea coapsei este aproximativ egală cu greutatea gambei, fiind reprezentată de 1/12 din greutatea corpului G_{Corp}.

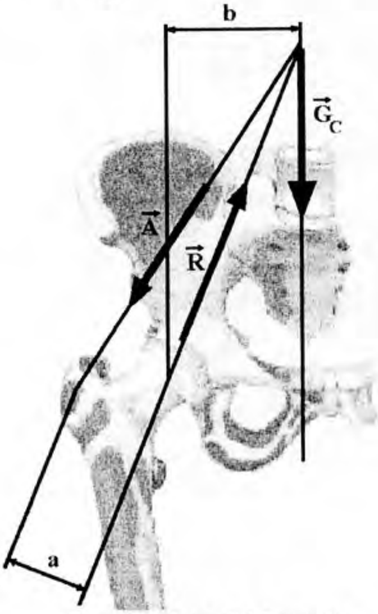


Fig. 5. Balanţa lui Pauwels

Pentru determinarea forţei dată de muşchii abductori se apelează la balanţa lui Pauwels (fig. 5).

În acest caz, există relaţia:

$$A \cdot a = G_{Corp} \cdot b \qquad (7)$$

unde a este braţul forţei muşchilor abductori faţă de centrul de rotaţie al capului femural iar b este braţul forţei date de greutatea corpului faţă de centrul capului femural.

Pe de altă parte, datorită balansului din timpul mersului, mărimea b este variabilă (se va nota cu b_{mers}), în timp ce mărimea a este aproximativ constantă.

Valoarea b_{mes} se determină cu relaţia:

$$b_{mers} = x_S - x_{cf} \qquad (8)$$

unde x_S este coordonata punctului de sprijin al membrului inferior pe sol (vectorul reacţiune S şi vectorului G_{Corp} sunt pe aceeaşi direcţie), iar x_{cf} este coordonata centrului capului femural (fig. 6).

Mărimea b_{mers} se determină prin vizualizarea unei imagini frontale a unui subiect în timpul mersului, ataşându-i acestuia markeri în zona proiecţiei cutanate a capului femural şi în zona proiecţiei cutanate a articulaţiei gleznei.

În concluzie, forţa dată de muşchii abductori se calculează cu relaţia:

$$A = S \cdot \frac{b_{mers}}{a} \qquad (9)$$

unde: S – forţa de reacţiune din parte solului (determinată experimental).

REZULTATE

Utilizând platforma dinamometrică, s-au făcut determinări experimentale asupra: unui subiect normal (AE 26 ani 85 kg b), unui subiect cu inegalitate de membre inferioare (membrul inferior drept mai scurt cu 3cm - TS 24 ani 56kg f) şi a unui pacient cu o artrită septică de genunchi (BC 48 ani 93 kg b).

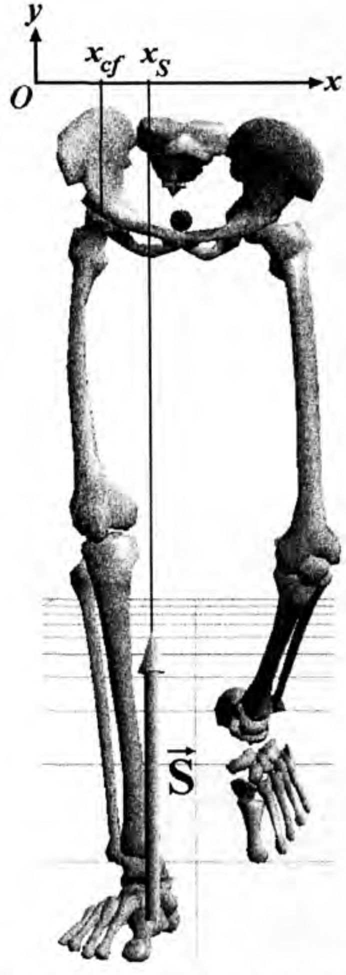


Fig. 6. Coordonatele capului femural şi ale proiecţiei punctului de sprijin unipodal din timpul mersului

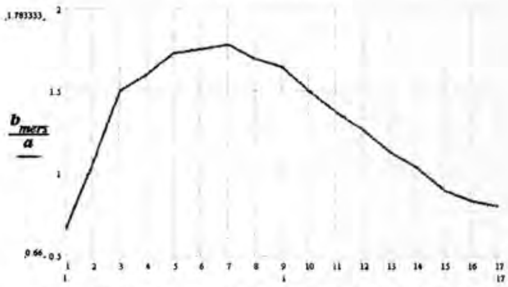


Fig. 7. Raportul dintre braţul forţei date de greutatea corpului şi cea corespunzătoare muşchilor abductori

Utilizând modelul teoretic prezentat anterior, s-a calculat variaţia reacţiunii de la nivelul articulaţiei coxo-femurale, rezultatele fiind ilustrate in figurile 8, 9, 10, 11 şi 12.

Pentru a avea o vizualizare exactă a variaţiei forţei de reacţiune, s-au utilizat parametrii normalizaţi :

$$s=\frac{S}{G_{corp}} \quad r=\frac{R}{G_{Corp}} \qquad (10)$$

unde *s* este forţa de reacţiune adimensională, iar *r* este forţa rezultantă adimensională de la nivelul capului femural.

DISCUŢII

Reacţiunea din partea solului, pentru un subiect sănătos (fig 8 A), are două maxime între care se află un minim : primul maxim corespunde fazei de călcâi, după care urmează un minim corespunzător fazei de rulaj al plantei pe sol, iar în final se înregistrează al doilea maxim corespunzător fazei de vârf, după care urmează desprinderea plantei de pe sol. Rezultatele obţinute pentru un subiect sănătos, concordă cu cele din literatura de specialitate (2, 3).

Analizând rezultatele din figurile 9, 10, 11 şi 12 se observă faptul că, pentru o inegalitate a membrelor, variaţia forţei rezultante de la nivelul şoldului diferă destul de mult. Acest fapt are o importanţă semnificativă mai ales la articulaţiile protezate unde diferenţa de distribuţie a forţelor poate duce la o uzură semnificativă prematură a cupei cotiloide. Pentru articulaţiile normale, diferenţa are ca rezultat o încărcare inegală atât a şoldului cât şi a celorlalte articulaţii portante (genunchi, gleznă), ceea ce poate duce, după un timp îndelungat, la apariţia unor artroze. De asemenea, pentru cazul pacientului cu o artrită septică de genunchi, se observă că al doilea maxim

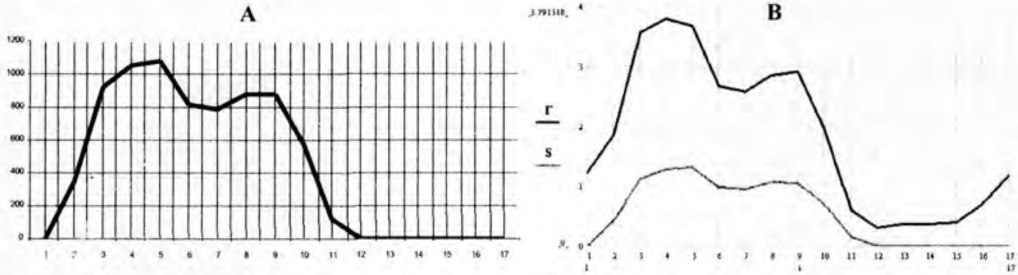


Fig. 8. A – reacţiunea din partea solului ; B – rezultanta adimensională de la nivelul şoldului în comparaţie cu reacţiunea adimensională din partea solului (A.E. 26 ani 85 kg b)

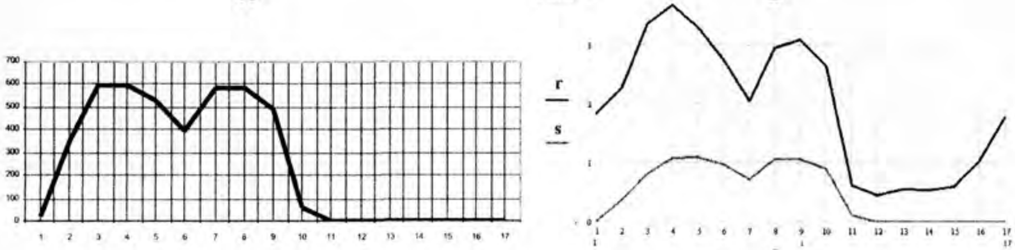


Fig. 9. A – reacţiunea din partea solului ; B – rezultanta adimensională de la nivelul articulaţiei coxo-femurale în comparaţie cu reacţiunea adimensională din partea solului (membrul stâng T.S. 24 ani 56 kg f)

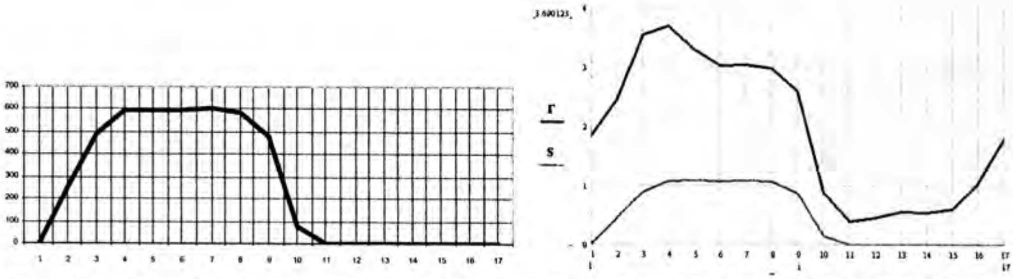


Fig. 10. Reprezentări ale aceloraşi parametri ca în figura anterioară pentru membrul drept (T.S. 24 ani 56 kg f)

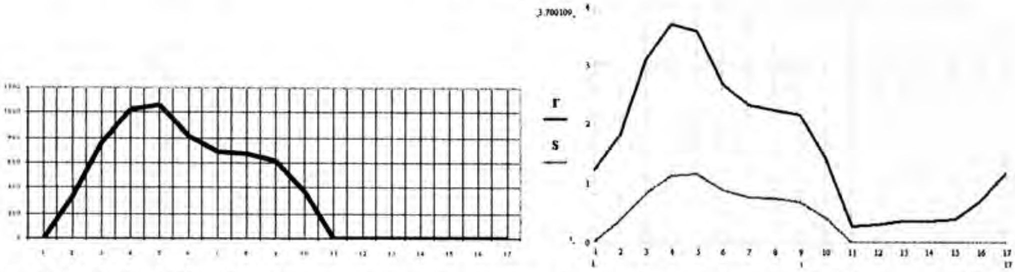


Fig. 11. Reprezentări ale aceloraşi parametri ca în figurile anterioare (artrită septică de genunchi B.C. 48 ani 93 kg m)

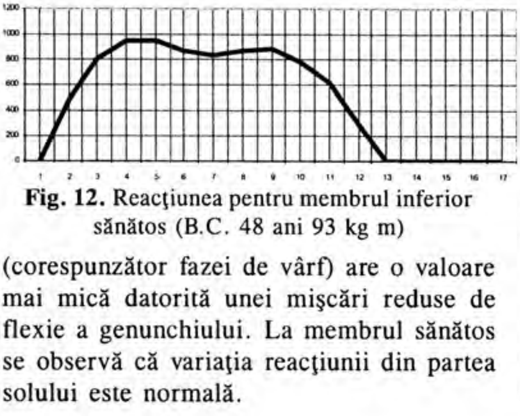


Fig. 12. Reacţiunea pentru membrul inferior sănătos (B.C. 48 ani 93 kg m)

(corespunzător fazei de vârf) are o valoare mai mică datorită unei mişcări reduse de flexie a genunchiului. La membrul sănătos se observă că variaţia reacţiunii din partea solului este normală.

CONCLUZII

1. S-a elaborat un model teoretic relativ simplu ce permite evaluarea forţelor ce acţionează la nivelul capului femural. Cu ajutorul unei platforme dinamometrice s-au făcut determinări experimentale în conformitate cu modelul teoretic;

2. S-a constatat experimental că există diferenţe semnificative între evaluările făcute pentru un subiect sănătos şi unul cu afecţiuni locomotorii;

3. Modelul elaborat de noi ar putea avea aplicabilitate clinică, atât în cazul recuperării pacienţilor cu disfuncţii motorii, cât şi în evaluarea pacienţilor protezaţi.

4. Acest model ar putea fi extins, de asemenea, şi la nivelul genunchiului şi al gleznei, precum şi la nivelul coloanei vertebrale.

BIBLIOGRAFIE

1. *Harrison's Principles of Internal Medecine. Interactive Atlas of Human Anatomy.* 14th ed. CD/ROM.
2. Gilchrist LA, Winter DA. A two-part, viscoelastic foot model for use in gait simulation. *J Biomechanics* 2004 ; 29 (6) : 795-798.
3. Medved V. *Measurements of human locomotion*. CRC Press, 2000.

Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat., Iaşi - 2005 - vol. 109, nr. 4

METODOLOGIA DOCUMENTĂRII

TITLUL, ABSTRACTUL ŞI CUVINTELE CHEIE ELEMENTE ESENŢIALE ÎN CERCETAREA BIBLIOGRAFICĂ MEDICALĂ

Carmen Bonciu
Universitatea de Medicină şi Farmacie "Gr.T. Popa" Iaşi
Biblioteca Centrală

TITLE, ABSTRACT AND KEYWORDS: ESSENTIAL ISSUES IN MEDICAL BIBLIOGRAPHIC RESEARCH. (Abstract): Medical information, conveyed either by books, journal articles, conference and congress papers or posters, represents the product, the result of the medical research. Note that the informational cycle can be shown schematically as Bibliographic information → Medical research → Research results → Bibliographic information. The result of the scientific research (articles, posters, etc.) reenters the informational cycle, as bibliographic information for a new medical research. The bibliographic research is still a time, and effort consuming activity, despite the explosive growth of information technology. It requires specific medical, informatic and bibliographic knowledge. **Aim**: The present work aims to emphasize the importance of title, keywords and abstract terms selection, to article writing and publication in medical journals, and the proper choice of metainformation in web pages. **Material and method**: The bibliographic research was made using two databases with English language information about articles from international medical journals: MEDLINE (PUBMED) and PROQUEST MEDICAL LIBRARY. The results were compared with GOOGLE and YAHOO search. These searching engines are common now in all types of Internet users (including researchers, librarians, etc.). **Conclusions**: It is essential for the researchers to know the article registration mechanism in a database and the modalities of bibliographic investigation of online databases, so that the title, keyword and abstract terms are selected properly. The use of words not related to the subject, in title, keywords or abstract, results in ambiguities. The writing and the translation of scientific words must also be accurate, mainly when article authors are non-native English speakers: e.g., chimiotherapy (sic) - 20 articles in Medline, 270 articles in Google; morphopathology (sic) - 78 articles in Medline, and 294 in Google; morphopatology (sic) - 2 articles in Medline, and 12 articles in Google.

Key words: ABSTRACT, BIBLIOGRAPHIC RESEARCH, IMRAD, KEY WORDS, MEDICAL DATABASE, MEDICAL INFORMATION, RESEARCH METHODOLOGY, PUBLISHING, TITLE

Redactarea ştiinţifică porneşte de la necesitatea cercetătorului de a comunica rezultatele studiului său comunităţii ştiinţifice, sub formă de articol original, teză de doctorat, editorial, caz clinic, scrisoare către redacţie, revista literaturii, analiză comentată, articol didactic etc. (1)

Atât articolul original cât şi teza de doctorat, prezintă o structură de tip IMRAD (Introduction, Methods, Results, "And" Discussions) (2).

Informaţia medicală reprezintă deci "produsul", rezultatul, cercetării medicale.

Ciclicitatea informaţiei medicale este dată de însăşi metodologia cercetării ştiinţifice care cuprinde:

- *prima etapă*, de documentare bibliografică, este etapa în care cercetătorul analizează bibliografia obţinută pe baza unor cuvinte "cheie", stabilite în funcţie de tema de cercetare propusă. Este o etapă importantă în dobândirea de abilităţi superioare de înţelegere şi operare cu noţiunile cuprinse în cadrul temei alese, şi, în acelaşi timp, o analiză a rezultatelor celorlalţi cercetători sau colective de cercetare în ceea ce priveşte tema studiată. Această etapă, presupune identificarea publicaţiilor care au ca temă subiectul ales şi selectarea informaţiilor pertinente, evitând atât excesul de documente cât şi pierderea de informaţii utile. De asemeni sunt evaluate informaţiile obţinute în ceea ce priveşte validitatea (credibilitatea) şi aplicabilitatea acestora în studiul întreprins (3);

- *a doua etapă* o constituie alegerea metodei de cercetare, urmată de cercetarea propriu-zisă
- *etapa finală* a cercetării o constituie prezentarea şi/sau publicarea rezultatelor cercetării efectuate utilizând un stil ştiinţific, precis şi clar.

Schematic, se poate reprezenta ciclul informaţional astfel (fig. 1):

Informaţie bibliografică → Cercetare medicală propriu-zisă → Rezultatul cercetării → Informaţie bibliografică

Rezultatul cercetării ştiinţifice (articole, postere etc.) intră în circuitul informaţional, devenind informaţie bibliografică pentru o nouă cercetare medicală.

Dinamismul dezvoltării ştiinţei şi al tehnicii medicale, apariţia de noi ştiinţe medicale de graniţă, a noilor terminologii şi clasificări medicale, pun în dificultate atât producătorii bazelor de date, cât şi activitatea bibliotecarului care se ocupă de catalogare şi indexare, sau de obţinere a referinţelor medicale.

În condiţiile în care biblioteca medicală, ca instrument tradiţional de stocare, clasificare, indexare şi regăsire a informaţiilor, este puternic concurată de apariţia bazelor de date medicale informatizate cu acces online, cercetătorul (utilizatorul final) se implică tot mai mult în regăsirea informaţiei, alături de bibliotecarul specializat în referinţe medicale.

Activitatea de cercetare bibliografică, deşi facilitată de progresele din domeniul informatic, continuă să necesite un efort intelectual, timp şi cunoştinţe specifice medicale, informatice, biblioteconomice.

Internetul, sursă de informare mult utilizată în prezent, necesită abilităţi în:

- utilizarea motoarelor de căutare (fie a meta-motoarelor gen : GOOGLE (4), YAHOO (5), ALTAVISTA etc., fie a bazelor de date specializate);
- utilizarea cataloagelor on-line;
- folosirea poştei electronice (e-mail) şi a listelor de discuţii, în vederea comunicării cu alţi cercetători sau bibliotecari.

În condiţiile acceptării resurselor disponibile în Internet ca surse de informare egale ca importanţă cu cele tradiţionale, cercetarea bibliografică necesită, în afara efortului de regăsire a informaţiei, o corectă evaluare şi selectare a informaţiilor (3,6).

Chiar în condiţiile în care importanţa şi valoarea resurselor de Internet este certă (baze de date cu specific medical cum sunt MEDLINE (7), DIALOG, PROQUEST MEDICAL LIBRARY (8), EBSCO, site-uri ale unor edituri prestigioase MOSBY, LIPPINCOTT, BMJ, OXFORD), *o influenţă deosebită în regăsirea informaţiilor, o reprezintă*

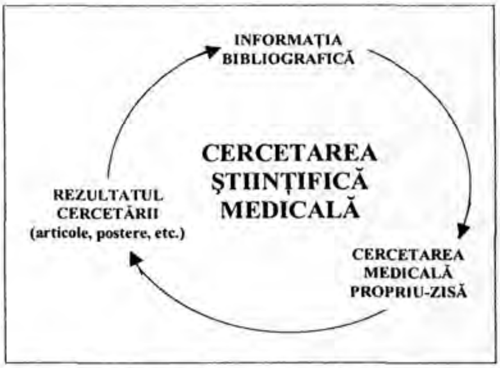

INFORMAŢIA BIBLIOGRAFICĂ
CERCETAREA ŞTIINŢIFICĂ MEDICALĂ
REZULTATUL CERCETĂRII (articole, postere, etc.)
CERCETAREA MEDICALĂ PROPRIU-ZISĂ

Fig. 1. Ciclul informaţiei în cadrul cercetarii ştiinţifice medicale

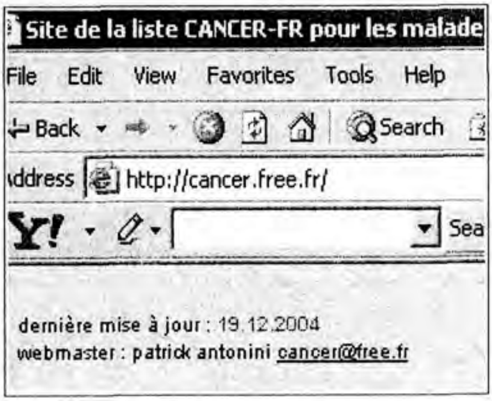
```
<html>

<head>
<meta http-equiv="Content-Type" content="text/html; charset=iso-8859-1">
<meta name="GENERATOR" content="Microsoft FrontPage 4.0">
<meta name="description" content="Site francophone sur le cancer, par et
pour les malades et leurs proches. Site de la liste CANCER-FR">

<meta name="keywords" content="cancer,cancer de la, cancer du, cancer du sein,
cancereux, cancerologie, cancers, carcinologie, carcinome, chimio, chimiothérapie,
malade du cancer, malades du cancer, oncologie, oncologue, tnm, radiothérapie ">

<meta http-equiv="pragma" content="no-cache">
<title>Site de la liste CANCER-FR pour les malades du cancer</title>
</head>
```

Fig. 2. Meta informaţii cuprinse în fişierele sursă a paginilor web


Site de la liste CANCER-FR pour les malade
File Edit View Favorites Tools Help
Back
Search
ddress
Sea

http://cancer.free.fr/

dernière mise à jour : 19.12.2004
webmaster : patrick antonini cancer@free.fr

Fig. 3. Informaţie privind data actualizării paginii web

stabilirea corectă a titlului, cuvintelor cheie şi abstractelor articolelor publicate.

Pentru cercetarea bibliografică o importanţă majoră o reprezintă administrarea corectă a paginilor web: stabilirea titlurilor şi cuvintelor cheie, introducerea pe site sau numai în fişierul sursă a unor elemente ce să confirme data actualizării paginii, date privind instituţia ce patronează site-ul respectiv, date geografice etc.) (fig. 2, 3).

Deşi importante ca şi vastitate a informaţilor regăsite după cuvinte cheie, motoarelor de căutare le lipseşte precizia selectării informaţiilor după anumite câmpuri, aşa după cum suntem obişnuiţi la bazele de date medicale.

SCOPUL LUCRĂRII

Studiul de faţă îşi propune să evidenţieze importanţa alegerii titlului lucrării, cuvintelor cheie şi ai termenilor utilizaţi în redactarea abstractelor articolelor publicate în revistele medicale, pornind de la un studiu pe două baze de date, folosind o tematică din domeniul oncologiei.

Întrebările care au stat la baza elaborării materialului de faţă au fost :

- *De ce se obţin atât de multe referinţe la cercetarea bibliografică după cuvinte cheie ?*
- *Sunt TOATE articolele regăsite relevante, utile, pentru cercetător ?*

MATERIAL ŞI METODĂ

Cercetarea bibliografică s-a realizat pe două baze de date care conţin informaţii (în limba engleză) cu privire la articolele publicate în reviste medicale de circulaţie internaţională :

- MEDLINE (PUBMED) - cu acces gratuit on-line (cuprinde descrierea bibliografică a articolelor +/- abstractul articolelor)
- PROQUEST MEDICAL LIBRARY - cu acces pe bază de abonament (cuprinde descrierea bibliografică a articolelor +/- abstract, +/- textul integral al articolelor).

S-au comparat datele obţinute pe bazele de date, cu rezultatele căutării pe GOOGLE şi YAHOO, motoare de căutare mult utilizate în prezent de toate tipurile de utilizatori de Internet (inclusiv cercetători, bibliotecari etc.).

S-au utilizat cuvintele de căutare : cancer, radiology, radiotherapy, chemotherapy, oncology şi combinaţii de termeni folosind, dintre operatorii booleeni (AND, OR, NOT), termenul AND (care presupune regăsirea tuturor documentelor ce au în câmpurile de căutare selectate, toţi termenii legaţi prin acest operator). Combinaţiile folosite au fost : cancer AND pancreas, cancer AND colon, cancer AND uterine, cancer AND urinary tract, cancer AND radiology, cancer AND treatment, cancer AND surgery, cancer AND surgery AND radiotherapy, cancer AND pancreas AND surgery, cancer AND pancreas AND surgery AND radiotherapy, cancer AND pancreas AND surgery AND radiotherapy AND chemotherapy.

Pentru o bună corelaţie, căutarea s-a făcut în aceeaşi zi pe ambele baze de date şi pe motoarele de căutare Google şi Yahoo.

Spre deosebire de motoarele de căutare comune de pe Internet (Google, Yahoo etc.),

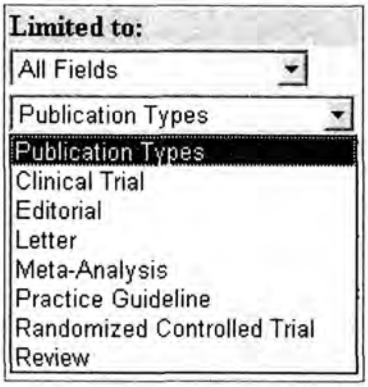
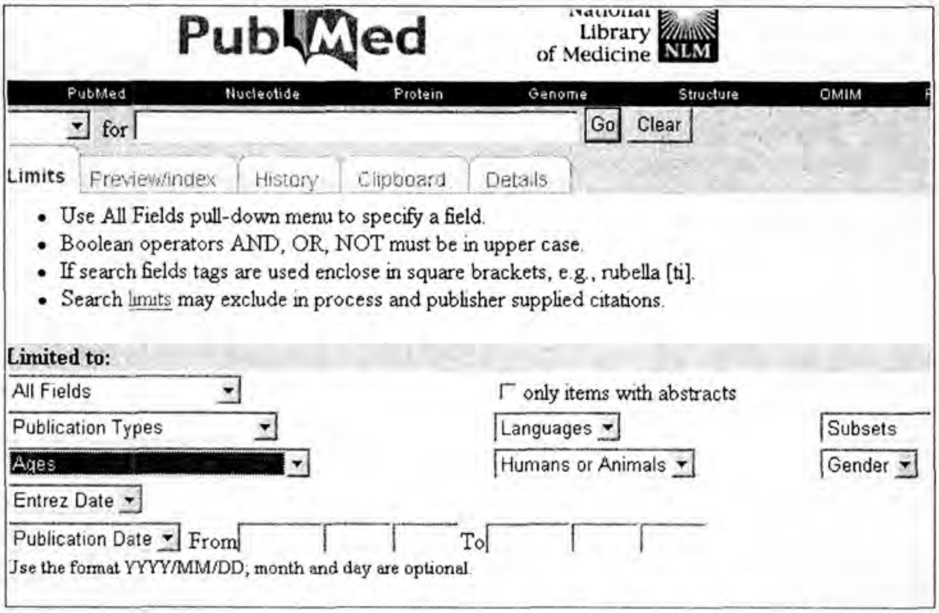

Limited to:
All Fields
Publication Types
Publication Types
Clinical Trial
Editorial
Letter
Meta-Analysis
Practice Guideline
Randomized Controlled Trial
Review

Fig. 4. Limitarea căutării în funcţie de tipul articolului


PubMed
National Library of Medicine
NLM
PubMed
Nucleotide
Protein
Genome
Structure
OMIM
for
Go
Clear
Limits
Preview/Index
History
Clipboard
Details

- Use All Fields pull-down menu to specify a field.
- Boolean operators AND, OR, NOT must be in upper case.
- If search fields tags are used enclose in square brackets, e.g., rubella [ti].
- Search limits may exclude in process and publisher supplied citations.

Limited to:
All Fields
Publication Types
Ages
Entrez Date
Publication Date
From
To
☐ only items with abstracts
Languages
Humans or Animals
Subsets
Gender

Jse the format YYYY/MM/DD; month and day are optional.

Fig. 5. Limitarea căutării în funcţie de data publicării lucrării, sau limba în care a fost publicată aceasta

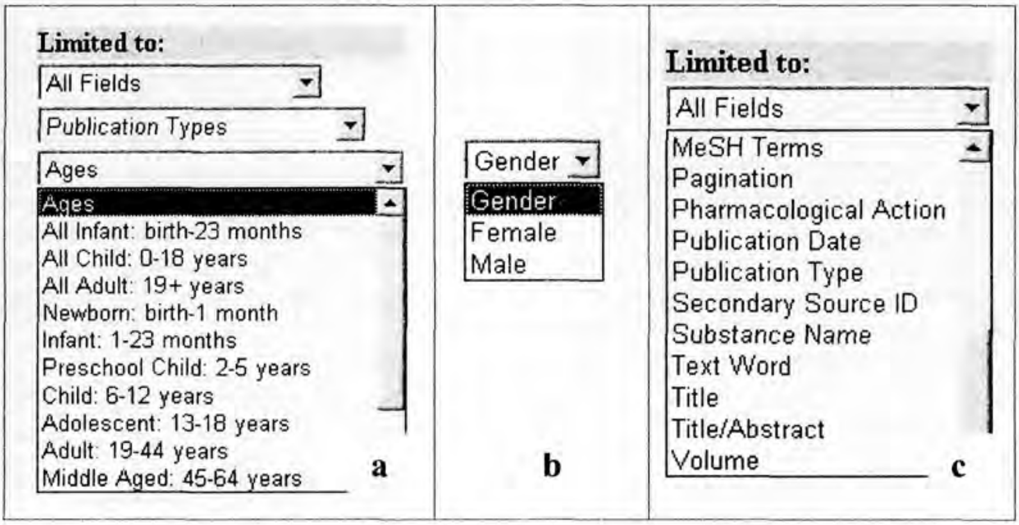

Limited to:
All Fields
Publication Types
Ages
Ages
All Infant: birth-23 months
All Child: 0-18 years
All Adult: 19+ years
Newborn: birth-1 month
Infant: 1-23 months
Preschool Child: 2-5 years
Child: 6-12 years
Adolescent: 13-18 years
Adult: 19-44 years
Middle Aged: 45-64 years
a
Gender
Gender
Female
Male
b
Limited to:
All Fields
MeSH Terms
Pagination
Pharmacological Action
Publication Date
Publication Type
Secondary Source ID
Substance Name
Text Word
Title
Title/Abstract
Volume
c

Fig. 6. Limitarea căutării în funcţie de : a. grupa de vârstă a lotului de studiu ; b. sex ; c. zona din articol în care se face căutarea.

atât baza de date MEDLINE cât şi baza de date PROQUEST oferă posibilitatea limitării căutării în anumite câmpuri, cum ar fi : tipul de publicaţie (fig. 4), data publicării lucrării, limba în care este publicat articolul (fig. 5), vârsta pacienţilor (fig. 6 a), sexul acestora (fig. 6 b) etc. Pentru simplificarea cercetării efectuate nu s-au folosit aceste limitări.

Cercetarea bibliografică, utilizând cuvintele cheie sau combinaţiile de termeni separaţi prin operatorii booleeni, poate fi făcută în întregul conţinut al articolului, sau poate fi limitată la una sau mai multe zone ale acestuia (titlu, autor, departament, revistă, abstract, cuvinte cheie, subiect, corpul articolului) (fig. 6 c). Fiecare bază de date are prestabilite propriile reguli de căutare şi filtrare a informaţiilor. S-a utilizat această facilitate în cercetarea efectuată, pentru a evidenţia importanţa folosirii, în diferite "zone" ale articolului, a cuvintelor relevante pentru lucrarea publicată.

REZULTATE

Rezultatul cercetării bibliografice efectuate pe meta-motoarele de căutare (Google şi Yahoo) şi bazele de date (Medline şi Proquest Medical Library), utilizând posibilităţile de limitare ale căutării în funcţie de diferite câmpuri (zone ale articolelor), au fost centralizate în tabelul I.

Analiza dinamicii înregistrărilor în baza de date specializată MEDLINE, pentru perioada 1900-2005, a pus în evidenţă un număr de 15625206 articole indexate.

S-a folosit ulterior un limitator de timp, cu scopul de a stabili evoluţia înregistrărilor între anii 1990-2004 (fig. 7).

DISCUŢII

Particularităţi ale cercetării bibliografice utilizând bazele de date

Selecţia articolelor pentru întocmirea de bibliografii este o muncă extrem de laborioasă, care necesită timp, în condiţiile în care un număr enorm de articole de medicină sunt publicate anual în revistele de specialitate (615690 articole/an în Medline).

Dacă se analizează datele din fig. 7, se constată că publicarea articolelor cu tematică medicală este în continuă creştere. Dacă

TABELUL I

Studiu comparativ al rezultatelor cercetării bibliografice pe diferite baze de date şi motoare de căutare. Studiu de caz : chirurgia şi terapia pre- şi post-operatorie a cancerului cu diferite localizări

Nr. crt	Căutarea efectuată	Google	Yahoo	MEDLINE				PROQUEST							
				All fields*		*Title* + Abstr.*		Citation & Abstr.*		Subject*		Citatioin & text*		Abstract*	
				Total	Abstr.	Total	Abstr.	Total	Full text	Total	Full text	Total	Full text	Total	Full text
1	cancer	108000000	78300000	1680274	1059392	500405	376196	59550	59051	15617	15615	154528	150763	35146	34745
2	radiology	10700000	10200000	405654	238892	19162	11688	1823	1811	571	485	27848	26756	873	723
3	radiotherapy	1340000	1310000	169658	105248	64376	53039	4481	4369	2438	2351	15443	15229	2298	2261
4	cancer and pancreas	1020000	1100000	21819	16316	5796	5142	539	444	130	108	2575	2563	349	290
5	cancer and colon	5740000	5750000	44410	37273	24503	22324	3311	3290	491	343	14807	14661	2125	2104
6	cancer and uterine	1130000	1180000	45012	27710	7920	5726	323	261	29	18	2401	2372	218	179
7	cancer and urinary tract	3520000	1350000	32236	20829	1914	1810	110	94	0	0	771	732	85	72
8	cancer and radiology	3460000	4670000	108948	67966	1064	957	165	130	49	45	2125	2115	82	59
9	chemotherapy	4140000	5670000	1216320	723320	135596	116654	11765	11697	2757	2725	36380	36192	5212	5163
10	oncology	15300000	8960000	122751	105894	24079	18600	6377	6253	680	544	29117	28645	1363	1356
11	cancer and treatment	29700000	23400000	807888	543850	131009	118516	12931	12816	442	357	41789	41343	8329	8247
12	cancer and surgery	14000000	15000000	446819	293105	40549	37317	6128	6095	718	576	18486	18342	2711	2694
13	cancer and surgery and radiotherapy	530000	562000	58576	42245	6925	6760	882	222	2	2	2424	2415	369	303
14	cancer and pancreas and surgery	564000	430000	8865	6631	686	665	137	107	20	19	318	286	48	30
15	cancer and pancreas and surgery and radiotherapy	51900	46900	425	374	70	70	9	5	0	0	20	16	3	2
16	cancer and pancreas and surgery and radiotherapy and chemotherapy	42900	39300	254	236	46	46	8	5	0	0	15	12	2	2
17	chimiotherapy	270	369	20	17	20	17	0	0	0	0	0	0	0	0
18	morphopatology	12	7	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
19	morphopathology	294	64	78	45	53	20	0	0	0	0	2	2	0	0

* limitare a cercetării în funcţie de câmpurile bazei de date : titlu, abstract, date bibliografice (*titlu*, autori, departament, cuvinte cheie, revista în care s-a publicat), textul integral

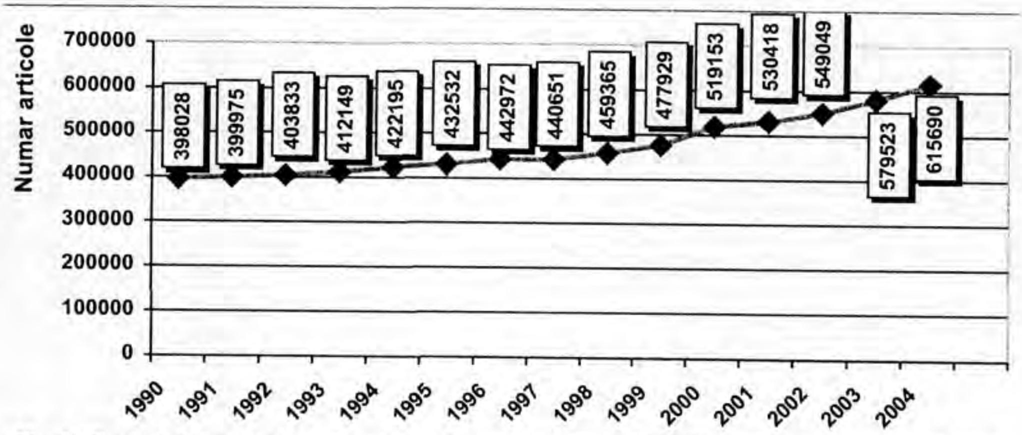


Fig. 7. Evoluţia înregistrărilor articolelor, în baza de date MEDLINE, pentru perioada 1990-2004

în anul 1990 au fost indexate în MEDLINE 398028 articole (33169 articole/lună), în 2004 numărul articolelor înregistrate a crescut la 615690 (51307 articole/lună), ceea ce reprezintă o creştere cu Î1/3 a numărului de articole indexate în anul 1990. O creştere similară a numărului de articole indexate se observă, de altfel, şi în celelalte baze de date.

În aceste condiţii, indexarea tradiţională devine ineficientă.

Utilizarea unor programe de indexare automată a fost una din soluţiile adoptate de producătorii de baze de date sau de softuri de bibliotecă.

În paralel cu utilizarea indexării automate, producătorii bazelor de date au optat pentru o altă soluţie de înregistrare a articolelor : folosirea unor softuri care să permită înregistrarea, în câmpuri diferite, ale elementelor de identificare ale articolelor (titlu, autor, departament, cuvinte cheie, subiect, an de apariţie, revista, limba în care a fost publicat articolul etc.), al abstractului şi al link-ului spre articolul integral (full text) în format *.html, *.pdf sau *.doc.

Deoarece motorul de căutare al bazei de date face posibilă căutarea după cuvinte cheie în diferite câmpuri ale bazei de date (titlu, abstract, subiect, cuvinte cheie) sau în tot cuprinsul articolului, în procesul cercetării bibliografice, cercetătorul poate opta pentru limitarea căutării, în funcţie de propriile necesităţi.

Exemplu : dacă cercetătorul este interesat de articole referitoare la cancerul de pancreas, el va utiliza pentru căutare sintagma "cancer AND pancreas" (căutarea 4, tab. I).

În baza de date Medline, pentru o căutare în toate câmpurile ("All fields" - articol integral) s-au regăsit 21819 titluri. Prin limitarea căutării la zonele "Title + Abstract" s-au obţinut 5796 articole. Se observă, pe de o parte numărul mare de articole care tratează subiectul căutat, şi pe de altă parte numărul mare de articole care au în textul lor cuvintele cancer şi pancreas, dar care nu au nici în titlu nici în abstract această combinaţie (21819-5796 = 16093 articole).

Pentru cele 16023 articole regăsite după cuvinte cheie doar în "corpul" articolului (IMRAD) există două variante posibile :

- fie în articol nu se aminteşte decât tangenţial "cancerul de pancreas", cercetătorul fiind obligat să parcurgă măcar titlul şi abstractul pentru a-l selecta ;
- fie articolul tratează "cancerul de pancreas", dar nu a fost corect elaborat abstractul, cuvintele cheie căutate lipsind

din titlu, abstract ori subiect (sau cuvinte cheie). În acest caz, cercetătorul riscă să "piardă" articolul dacă foloseşte direct restrângerea căutării în "Title + Abstract".

Se ştie că, alături de titlul articolului, abstractul este cel care îl "incită" pe cercetător la lecturarea articolului integral (3). De aceea utilizarea unui număr crescut de cuvinte cheie în zonele "Keywords", "Subject" şi "Abstract", de către autorul articolului (care să definească tehnici de lucru, criterii de includere şi excludere a populaţiei studiate, medicamente utilizate, etc. şi sinonime ale acestora), ajută la indexarea corectă a articolelor, creşte şansa regăsirii articolului în procesul de cercetare bibliografică, reducând ambiguitatea căutării şi timpul afectat acesteia.

O situaţie asemănătoare cu cea prezentată pentru baza de date Medline s-a observat, foarte clar, în cazul utilizării unei baze de date cu un număr mai mic de articole (Proquest Medical Library), dar care are mai multe posibilităţi de restrângere a căutării: "Subject", "Abstract", "Citation & Abstract", "Citation & Text". S-a constatat că numărul de referinţe, a fost cu atât mai mare cu cât s-a lărgit zona de căutare. Cele mai puţine, dar şi cele mai apropiate de cerinţele cercetătorului, au fost cele 130 articole, găsite după cuvinte cheie căutate în subiectul articolului. Importante pentru cercetător sunt şi articolele regăsite prin căutarea cuvintelor cheie în "abstract" (349 articole) - în cazul în care abstractul a fost corect elaborat. Restul articolelor până la 539 (pentru căutarea în "Citation & Abstract") şi respectiv 2575 articole (pentru căutarea în "Citation & Text") comportă acelaşi comentariul făcut pentru articolele din baza Medline (cuvinte cheie - căutate în "corpul" articolului).

În cazul în care cercetătorul va fi interesat doar de chirurgia cancerului de pancreas (căutarea 14, tab. I - "cancer AND pancreas AND surgery"), pe ambele baze de date, numărul de referinţe scade simţitor, în funcţie de zona de căutare. Dacă cercetătorul caută o asociere a cancerului de pancreas cu tratamentul chirurgical şi radioterapic (căutarea 15, tab. I), sau cu radioterapie şi chimioterapie (căutarea 16, tab. I), numărul de referinţe va fi extrem de mic, ajungând uneori la 0, în cazul restricţionării zonei de cautare la "Subiect".

În fig. 8 s-a reprezentat numărul de articole regăsite în cercetarea bibliografică nr. 4 (tab. I), în funcţie de zonele în care s-au căutat cuvintele cheie. Articolele regăsite prin căutarea după cuvinte cheie în zona subiectului prezintă cel mai mare grad de "încredere", fiind cele mai apropiate de tematica propusă spre cercetare. Ele sunt însă cu mult mai puţine ca număr comparativ cu articolele regăsite prin căutarea după cuvinte cheie în zona abstractului, sau în întregul conţinut al articolului.

În cadrul cercetării bibliografice efectuate, alte două aspecte referitoare la regăsirea informaţiilor sunt demne de menţionat:

- *Căutarea 5* (tab. I). ("cancer AND colon"), efectuată în baza de date Proquest Medical Library : în bibliografia obţinută pentru "cancerul de colon" există un articol ce trata subiectul "cancerul oral" (fig. 9), deoarece în abstractul articolului "*Oral cancer screening : 5 minutes to save a life*" se întâlnesc cei doi termeni căutaţi, respectiv: cancer şi colon (fig. 10).

Deşi pentru articolul respectiv titlul şi cuvintele cheie au fost corect alese de autor,

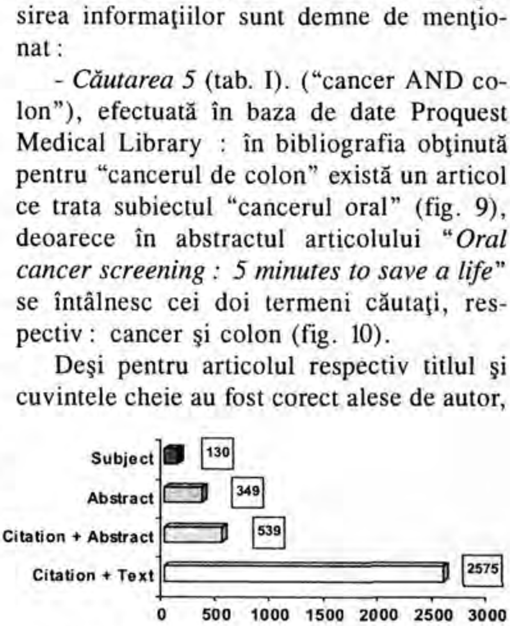
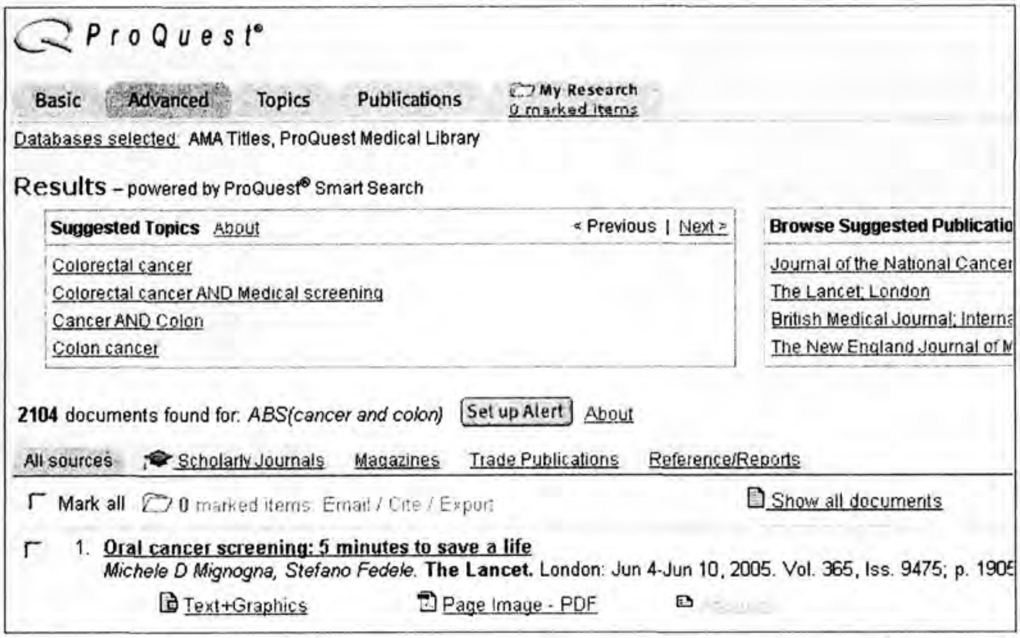


Fig. 8. Gradul de "încredere" în zona de căutare a cuvintelor cheie, pentru căutarea 4 (tab. I)



Databases selected: AMA Titles, ProQuest Medical Library

Results – powered by ProQuest® Smart Search

Suggested Topics About « Previous | Next »

Colorectal cancer
Colorectal cancer AND Medical screening
Cancer AND Colon
Colon cancer

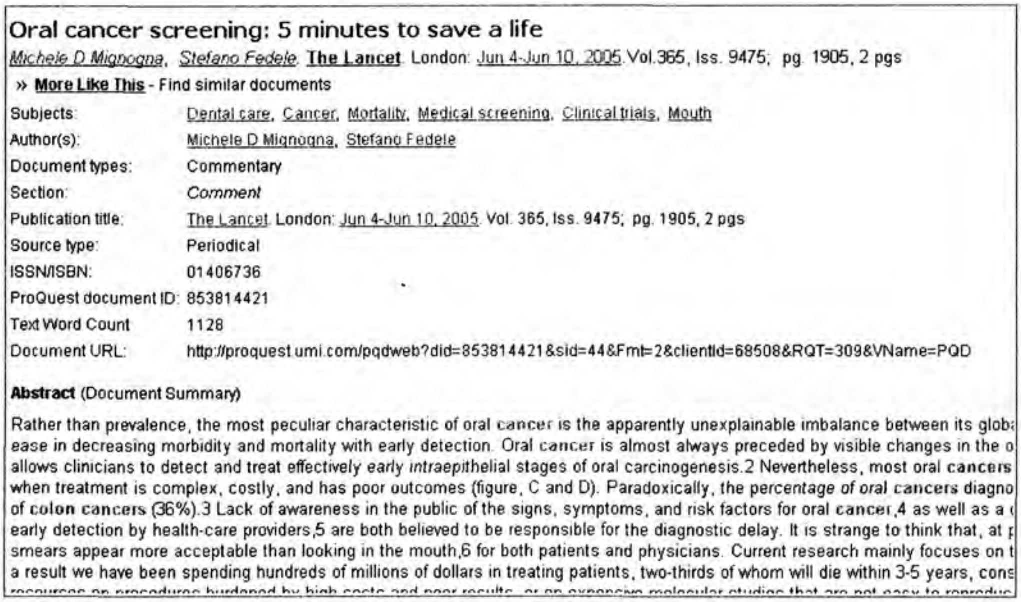
Browse Suggested Publicatio

Journal of the National Cancer
The Lancet; London
British Medical Journal; Interna
The New England Journal of M

2104 documents found for: *ABS(cancer and colon)*

1. **Oral cancer screening: 5 minutes to save a life**
Michele D Mignogna, Stefano Fedele. **The Lancet.** London: Jun 4-Jun 10, 2005. Vol. 365, Iss. 9475; p. 1905

Fig. 9. Eroare de regăsire a informaţiei, generată de redactarea defectuoasă a rezumatului – Căutarea 5, tab. I – "cancer AND colon"



Oral cancer screening: 5 minutes to save a life

Michele D Mignogna, *Stefano Fedele*. **The Lancet**. London: Jun 4-Jun 10, 2005. Vol.365, Iss. 9475; pg. 1905, 2 pgs

» **More Like This** - Find similar documents

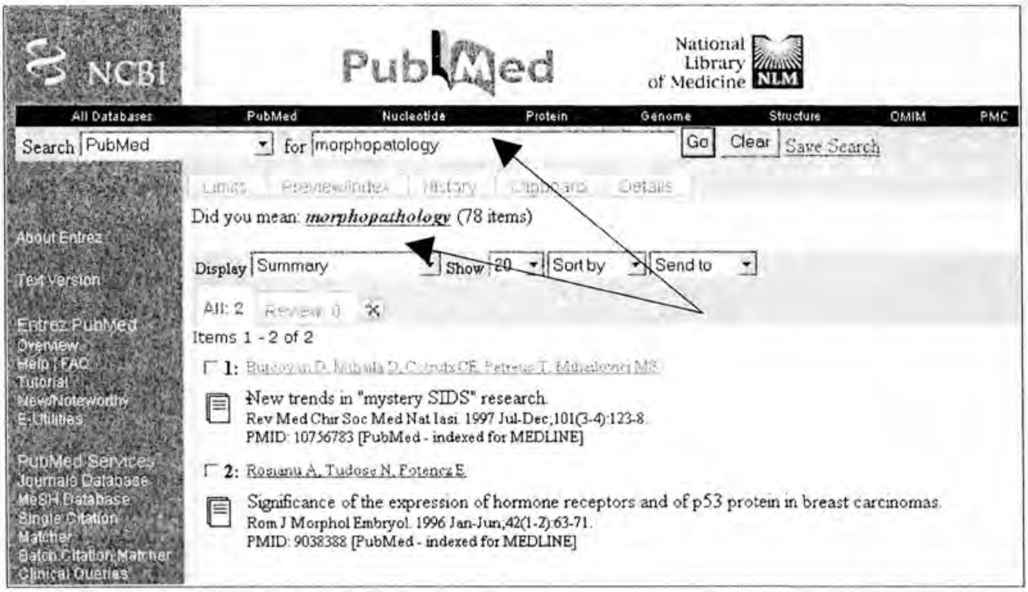
Subjects:	Dental care, Cancer, Mortality, Medical screening, Clinical trials, Mouth
Author(s):	Michele D Mignogna, Stefano Fedele
Document types:	Commentary
Section:	*Comment*
Publication title:	The Lancet. London: Jun 4-Jun 10, 2005. Vol. 365, Iss. 9475; pg. 1905, 2 pgs
Source type:	Periodical
ISSN/ISBN:	01406736
ProQuest document ID:	853814421
Text Word Count	1128
Document URL:	http://proquest.umi.com/pqdweb?did=853814421&sid=44&Fmt=2&clientId=68508&RQT=309&VName=PQD

Abstract (Document Summary)

Rather than prevalence, the most peculiar characteristic of oral cancer is the apparently unexplainable imbalance between its glob
ease in decreasing morbidity and mortality with early detection. Oral cancer is almost always preceded by visible changes in the o
allows clinicians to detect and treat effectively *early intraepi*thelial stages of oral carcinogenesis.2 Nevertheless, most oral **cancers**
when treatment is complex, costly, and has poor outcomes (figure, C and D). Paradoxically, the *percentage of oral* **cancers** diagno
of **colon cancers** (36%).3 Lack of awareness in the public of the signs, symptoms, and risk factors for oral **cancer**,4 as well as a
early detection by health-care providers,5 are both believed to be responsible for the diagnostic delay. It is strange to think that, at
smears appear more acceptable than looking in the mouth,6 for both patients and physicians. Current research mainly focuses on t
a result we have been spending hundreds of millions of dollars in treating patients, two-thirds of whom will die within 3-5 years, cons

Fig. 10. Eroare de regăsire a informaţiei, generată de redactarea defectuoasă a rezumatului – Căutarea 5, tab. I – "cancer AND colon". Detaliu rezumat

utilizarea în abstract a unor termeni care nu au relevanţă pentru articolul respectiv, face ca acest articol să îngreuneze munca de selecţie a cercetătorului interesat de


NCBI
PubMed
National Library of Medicine NLM
All Databases
PubMed
Nucleotide
Protein
Genome
Structure
OMIM
PMC
Search PubMed
Go
Clear
Save Search
Limits
Preview/Index
History
Clipboard
Details
Display Summary
Show 20
Sort by
Send to
All: 2
Review: 0
About Entrez
Text Version
Entrez PubMed
Overview
Help | FAQ
Tutorial
New/Noteworthy
E-Utilities
PubMed Services
Journals Database
MeSH Database
Single Citation Matcher
Batch Citation Matcher
Clinical Queries

for morphopatology

Did you mean: *morphopathology* (78 items)

Items 1 - 2 of 2

☐ 1: Butcovan D, Mihaila D, Cotrutz CE, Petreus T, Mihailovici MS

New trends in "mystery SIDS" research.
Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi. 1997 Jul-Dec;101(3-4):123-8.
PMID: 10756783 [PubMed - indexed for MEDLINE]

☐ 2: Rosianu A, Tudose N, Potencz E.

Significance of the expression of hormone receptors and of p53 protein in breast carcinomas.
Rom J Morphol Embryol. 1996 Jan-Jun;42(1-2):63-71.
PMID: 9038388 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Fig. 11. Eroare de regăsire a informaţiei, generată de traducerea greşită a unor termeni în limba engleză

"cancerul de colon".

- *Căutările 17, 18, 19* (tab. I). Cuvinte de căutare, scrise pentru acest studiu intenţionat greşit, scot la iveală greşeli de traducere a termenilor în engleză; ex.: chimiotherapy (20 articole în Medline, 270 în Google), morphopathology (78 articole în Medline, 294 în Google), morphopatology (2 articole în Medline - fig. 11 ; 12 articole în Google).

În concluzie, utilizarea în zona titlului, cuvintelor cheie, sau în abstract a termenilor care nu au legătură cu subiectul cercetat, generează ambiguităţi în regăsirea ulterioară a articolului.

În acest sens creşterea exigenţei colectivelor de redacţie ale revistelor de medicină de circulaţie mondială, în ceea ce priveşte redactarea abstractelor, ar rezolva parţial această problemă. Este importantă de asemeni, precizarea în pagina "Instrucţiuni pentru autori", a informaţiilor care nu trebuiesc să apară în rezumatul articolelor.

Elementele de noutate, aduse de articolele medicale, se găsesc în zonele MRD (Metode, Rezultate şi Discuţii) ale acestora. Restricţionarea căutării după cuvintele cheie în aceste zone, ar fi de ajutor în procesul de cercetare bibliografică. De aceea bazele de date medicale ar trebui să reflecte în structura lor, structura IMRAD, tipică articolelor ştiinţifice medicale.

De asemeni, autorul trebuie să cunoască importanţa redactării corecte a rezumatului şi articolului, a impactului pe care poate sa-l aibă asupra cercetării bibliografice folosirea anumitor cuvintelor cheie în structura IMRAD a articolelor.

O atenţie deosebită trebuie acordată scrierii şi traducerii corecte a termenilor de specialitate, în cazul în care autorii redactează articolele în altă limbă decât cea maternă.

Cunoaşterea modului de înregistrare a articolelor şi a tehnicii de obţinere a bibliografiilor utilizând bazele de date, sunt esenţiale pentru cercetători, în vederea stabilirii corecte a titlului, cuvintelor cheie şi a termenilor folosiţi în abstract.

BIBLIOGRAFIE

1. Miron MI. *Metodologia cercetării ştiinţifice medicale*. Timişoara : LITO U.M.F. "Victor Babeş", 2004.
2. Sollaci LB et al. The introduction, methods, results, and discussion (IMRAD) structure : a fifty-year survy. *J Med Assoc* 2004 ; 92 (3) : 364-367.
3. Landrivon G, Delahaye F. *Cercetarea clinică : de la idee la publicare*. Iaşi : Ed. Edit Dan, 2002.
4. www.google.com - GOOGLE - meta-motor de căutare, accesat la data de 19.06.2005.
5. www.yahoo.com - YAHOO - meta-motor de căutare, accesat la data de 19.06.2005.
6. Stoica D. *Curs de metode bibliografice de cercetare*. Iaşi : Ed. Universităţii "Al.I. Cuza", 2002.
7. www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi - MEDLINE (PUBMED) - bază de date medicală accesată, la data de 19.06.2005.
8. www.proquest.com - PROQUEST MEDICAL LIBRARY - bază de date medicală, accesată la data de 19.06.2005.

NOUTĂŢI

CORELAŢIA DINTRE NIVELUL ANTICORPILOR ŞI PROTECŢIA DUPĂ VACCINAREA PENTRU HEPATITA B

S-a efectuat un studiu prospectiv de cohortă în care au fost luaţi în studiul578 de persoane vaccinate după vârsta de 6 luni. Subiecţii au fost vaccinaţi între 1981-1982 cu 3 doze de vaccin şi urmăriţi anual în primii 11 ani, 841 dintre ei (53%) fiind testaţi şi la 15 ani. S-au urmărit anticorpii anti-HBs, markerii infecţiei HBV şi teste de identificare a mutantelor HBV. Nivelul anticorpilor anti-HBs descreşte într-o medie geometrică de la 822mIU/mL după vaccinare la 27mIU/mL la 15 ani. Sexul masculin, vaccinarea tardivă şi prezenţa anticorpilor antiHBs înainte de vaccinare se corelează cu persistenţa de nivele înalte de anticorpi chiar şi după 15 ani. La 16 subiecţi s-a decelat o infecţie asimptomatică după vaccinare, în special pentru persoanele care nu răspund la vaccinare. Dintre aceste persoane 2 au fost infectate cu HBV sălbatic şi 4 au avut variante ale glicoproteinelor de suprafaţă. După 15 ani au fost pierduţi din studiu 47% dintre subiecţi. În concluzie, se afirmă că vaccinarea pentru hepatita B oferă o protecţie importantă pentru cel puţin 15 ani. Nivelul anticorpilor descreşte mai ales la persoanele vaccinate după 4 ani şi la tineri (McMahon BJ, Bruden DL, Petersen KM et al. Antibody Levels and Protection after Hepatitis B Vaccination : Results of a 15-year Follow-up. *Ann Int Med* 2005 ; 142 : 333-341).

Irina Ciortescu

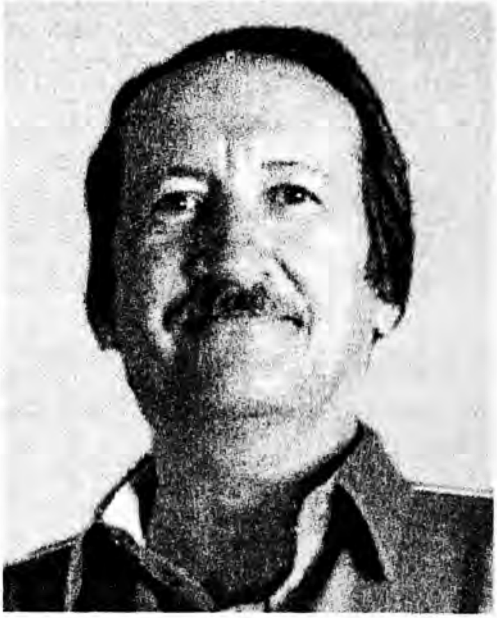
MUTAŢIA EXONULUI 1 A GENEI WT1 LA COPIII CU SINDROM DENYS-DRASH

Sindromul Denys-Drash (DDS) este caracterizat prin nefropatie, anomalii genitale şi predispoziţie la tumoră Wilms. DDS este asociat cu mutaţia constituţională a WT1. Autorii articolului iau în discuţie cazul unei fetiţe cu tumoră Wilms bilaterală, la vârsta de 8 luni. Cariotipul acestiu copil a fost XY şi a fost diagnosticată cu sindrom Denys Drash. În ADN-ul constituţional al acestui copil s-a descoperit o mutaţie care nu a mai fost raportată anterior, în exonul 1 a genei WT1. Această nouă mutaţie, delT în codonul 40, este prevăzută a produce un semnal terminal în codonul 90 (F40fsX90). Această schimbare a cadrului mutaţiei are expresie într-o proteină extrem de trunchiată, care va înlocui atât domeniul zinc-finger DNA-binding, cât şi domeniul reglator N-terminal, incluzând regiunile arătate anterior, in vitro, a fi necesare pentru inhibarea activităţii transcripţionale a genei WT1. Primii 40 aminoacizi ai WT1 sunt capabili de interacţiuni funcţionale importante, probabil prin abilitatea lor de a se autoasocia cu întreaga lungime a WT1 (Little S, Hanks S, King-Underwood L et al. A WT1 exon 1 mutation in a child diagnosed with Denys-Drash syndrome. *Pediatr Nephrol* 2005 ; 20 (1) : 81-85).

Mihaela Munteanu

PROF. DR. CEZAR DANIIL

(24 ianuarie 1944- 25 februarie 2005)



Profesorul Cezar Daniil s-a născut la 24 ianuarie 1944 în Bucureşti. A absolvit liceul „A.T.Laurian" din Botoşani în anul 1961. În acelaşi an se înscrie la concurs şi devine student al Facultăţii de Medicină Generală la Institutul de Medicină şi Farmacie Iaşi.

Dragostea pentru Radiologie a Profesorului s-a manifestat încă din timpul facultăţii când în anul 1965 devine intern (prin concurs) la Clinica Radiologică şi începe ucenicia în această minunată meserie sub îndrumarea Prof. dr. Gh. Chişleag.

A absolvit Facultatea de Medicină în anul 1967 iar în perioada 1969-1971 a fost medic secundar în radiologie în urma concursului naţional de secundariat în medicină internă. În anul 1971 a devenit asistent stagiar la Disciplina Radiologie şi şi-a început doctoratul.Pentru cariera academică şi medicală a Profesorului anul 1973 înseamnă promovarea la asistent universitar şi obţinerea titlului de medic specialist radiolog în urma examenului naţional de atestare în cadrul căruia se clasifică primul din 68 de candidaţi.

A obţinut titlul de „Doctor în medicină" în anul 1978 susţinând teza „Limfografia în cancer".

În anul 1980 se clasifică pe primul loc din 27 de candidaţi la concursul naţional pentru obţinerea titlului de medic primar în specialitatea radiologie (radiodiagnostic şi radioterapie).

În perioada 1973-1991 a fost asistent universitar, în 1991 a devenit conferenţiar, iar anul 1994 a însemnat promovarea şi obţinerea titlului de Profesor de Radiologie-Imagistică Medicală.

Profesorul Cezar Daniil a fost şeful catedrei de Radiologie a UMF"Gr.T.Popa" Iaşi în perioada 1999-2005 şi şeful Clinicii de Radiologie-Imagistică Medicală a Spitalului Universitar „Sf. Spiridon" în perioada 2000-2005.

Temperament vulcanic, Profesorul era tenace, perseverent, extrem de exigent cu cei din jur dar şi cu sine însuşi. Era mereu fascinat de tot ce este nou, de progresele tehnologice uriaşe din radiologie şi avea puterea extraordinară de a învăţa continuu. Mi-aduc aminte cum stătea în aceeaşi bancă cu noi, cei care învăţasem meseria de la Domnia Sa, la cursurile de Rezonanţă Magnetică în anul 1999, desluşind cele mai fine detalii despre această metodă nouă. Avea o pasiune deosebită pentru radiologia intervenţională şi a studiat asiduu acest domeniu la Freiburg, beneficiind de mai multe burse

DAAD între anii 1983-1999. Aplica mereu ceea ce învăţa şi astfel a introdus pentru prima dată în România, în practica clinică, 19 metode şi tehnici de radiologie intervenţională.

Maestru desăvârşit al diagnosticului radio-imagistic, Profesorul Daniil era extrem de riguros în redactarea lucrărilor ştiinţifice. A publicat 62 de lucrări în reviste naţionale şi internaţionale şi a avut peste 145 de lucrări comunicate la congrese de radiologie de prestigiu din ţară şi străinătate. Avea un har deosebit de a prezenta rezultatele cercetărilor, ceea ce s-a concretizat într-un număr mare de premii acordate de Societăţi de Radiologie unanim recunoscute pe plan internaţional.

Aş spune, şi sunt sigur că nu greşesc, că a fost idolul multor generaţii de studenţi şi rezidenţi. Lor şi nouă tuturor ne-a lăsat 6 monografii, cărţi de referinţă pentru cei ce se dedică radiologiei.

Profesorul Daniil a fost un neobosit luptător şi promotor al Şcolii de Radiologie ieşene şi a fost ales vicepreşedinte al Societăţii de Radiologie-Imagistică din România în perioada 1998-2005 şi vicepreşedinte al Societăţii Române de Ultrasonografie în perioada 1998-2002. Era un mânuitor fără cusur al sondei de ecografie, dublat de o pregătire şi un excepţional simţ clinic ; reuşea să identifice cele mai fine detalii anatomice în fiecare regiune pe care o explora. Cursurile de ecografie ale Profesorului erau un regal pentru orice medic.

Profesorul Daniil a fost unul din acei Maeştri care a dat forţă şi demnitate meseriei de Radiolog. A fost mereu un deschizător de drumuri, un spirit ascuţit, coerent şi pragmatic.

A plecat mult prea devreme dintre noi, pe 25 februarie 2005 după o lungă şi nemeritată suferinţă.

A lăsat un gol imens în Clinică, în Universitate, în Radiologia românească.

Sunt convins că de acolo de sus ne urmăreşte şi ne va călăuzi paşii spre a-i îndeplini, noi, discipolii Domniei Sale, toate aspiraţiile.

Conf. Dr. Dragoş Negru

INDEX AUTORI

A
Abu-Taleb A. 264
Adăscăliţei P.D. 290
Albu A. **153**
Albu M. 153
Aldea A. **794**, 799
Aldea M.J. 642
Alexa I.D. **721**
Alexa O. **822**
Amălinei C. 116, **343**, 350, **577**, 813
Andrian S. 648
Andriescu L. 71, **286**, 746
Anisie E. 836
Anton C.R. **223**
Anton D. 50
Anton E. 269, 537, 810
Apostol I. **435**
Apostolescu I. **556**
Aprodu M. **422**
Aprotosoaie C. 676
Aramă A. 799
Arotăriţei D. 440
Avram Cr.L. 365
Azoicăi D. 131
B
Baba I. 179
Badiu I. 29
Balan G. 223
Balan R. 343, **350**, 813
Barbacariu L. 16, 245
Bayoumy A. **532**
Baz R. 373
Bădescu M. 90
Bădescu M.E. **116**
Bădic B. 286
Bădicuţ I. 383
Băsu Cr. 671
Bibire N. **426**
Bild E. 905
Blaga Al.-Cr. 895
Bocşan I.S. **124**, 616
Boeru C. 343
Bolog S. 799
Bordei P. 110, 597
Bortă B. 401
Bortă C. 401
Bosânceanu M. 794
Botez C. **392**, 397
Botez P. **910**
Botnariu G. 848
Botoc M. 179
Bouraş G. 548
Brănişteanu D. **230**
Bredeţean O. **191**, **445**, 899
Brumariu O. 242, 478, 483, **492**, 727
Brumboiu M.I. 124, **616**
Buga C. 559
Bugioianou C. 220
Buhăiescu I. 36
Buhuş M. 732
Buiuc D. 183, 383,743
Bulat Cr. 77
Bulbuc I. 110
Buleu D. 817
Burcoveanu Cr. 638
Burlacu O. 82
Burlea M. 511
Burlui V. **401**
Butcovan D. **46**, **507**
Buţureanu S. 813
C
Canschi G. 770
Caraman C. 431
Carantino A. 787
Carasevici E. 831, 836
Carja E. 705
Caşcaval D. 895
Caşotă R.E.a 140
Călăraşu Al. 603
Călăraşu F. **603**
Cămăruţ Şt. 445
Cărăuşu M.E. 377
Căruntu I.-D. **589**
Căruntu L. 200, 245
Ceafalan L. **96**
Cenuşă A. **709**
Cernescu I. 53
Chelărescu D. **355**
Chele G. 871
Chendereş R.-M. 713
Cheptănariu D. 365
Chicu M. **90**
Chifu C. 831, 836
Chiriac R. 652
Chiriac S. 40
Chiriac Şt. 40
Chirilă R. 810
Chiriţă A. **131**
Chiriţă V. 871
Chiruţă R. 200
Chis A. 259
Cianga C. **831**, 836
Cianga P. 831, **836**
Cijevschi Cr. **700**
Ciobanu A. 671
Ciobanu O. **187**, 435
Ciochină Al.D. 191, 445, 899
Ciochină P. 220
Ciohodaru L. 559
Ciorap R. **440**
Ciubotaru F.F. 478
Ciupilan C. 332
Ciutea V. 245
Cobzeanu M.D. 220, **567**
Coman A.E. 21
Comăneci R. 406
Constantin B. 705
Constantinescu A. 254
Constantinescu I. 40
Copăcianu B. 387
Corciovă C. 440
Cosmescu A. 16, 245
Costan V.V. 158
Costăchescu C. 269
Costăchescu Gh. **269**
Costea A. 183
Costea C. 305
Costin D. **305**
Cotuţiu C. 343, 347, 584
Covic A. 11, 36, 144, 300, 350
Covic M. 50
Covic M. 144
Cozma A.G.T. **861**, 866
Cozma L. 116, 831
Crauciuc E. **314**, 532
Creţu O. 82
Cristogel Fl. 251
Crumpei F. 294, 770
Cucer Florentina 478, 483, 492, 727
Curea E. 179
D
Dabija A. 46, 507
Dabija E. 46
Dajbog E. **324**, **753**
Damian A. 53
Dan M. **638**, **743**
Danciu Cr.-E. 799
Danciu M. 817, **854**
Danciu V. 140
Daniil C. 738
David Cr. 542
Dănilă N. 294
Dănilă R. **71**, 77, 286, 324, **746**
Dăscălescu Cr. 77, 746
Dăscăliţa A.M. 502
Diaconescu C. 144
Diaconu C. 831, 836
Diaconu G. **511**
Diaconu M. 200
Dima Cozma C. 40, **254**
Dimitriu A.G. 251
Dimitriu D. 136
Dimitriu G. 412
Dimitriu Şt. 136
Dimofte I. 848
Dobrescu G. 116
Doloca A. 412
Dorneanu O. 62, 387
Dorneanu V. 422
Dorobăţ C. 62
Dragomir Cr. 71, 77, 324,753, 817
Dragomir C. 732
Drug V.L. **220**, 700
Duceac L.D. **497**
Duduca I. 890
Duma O. **360**, **611**, 633
Dumitrache C.53
Dumitrache Fl. 314
Dumitru L. 548
Durbală I. 848
E
Ene D. 294
Enea E. 713
Epure O. 516, 770
F
Felea D. 16, **245**
Ferariu D. 567, 770
Filip L. 179, **664**
Filip V. **294**
Fira-Mladinescu C. 628

Fira-Mladinescu O. 628
Fîntînaru R. 62, 488
Flaişer C. 813
Florea L. 300
Florescu I.P 781
Florescu L. **732**
Fodorea Cr.Şt. **174**, **419**
Foia Liliana 347, 478
Folescu E. 895
Fotea V. 738
Frasin M. 251, 511
Frîncu D.L. 314
G
Gabor D. 259
Gafiţanu E. 676
Galaction A.-I. **895**
Gasner P. 905
Gavăt V. 153, 866
Gavrilovici Cr. 727
Găluşcă B. 71,746
Georgescu D. 242
Georgescu G.I.M. 46, 743
Georgescu Şt. 770
Georgescu-Arsenescu C. 46, 743
Gheorghiţă N. 40
Gheorghiţă V. 350
Ghiciuc M.Cr. 412
Ghiorghe A. **660**
Glişici M. 713
Gocan G. 124, 616
Gogălniceanu D. **158**, **652**
Gogălniceanu P. 220, 652, 700
Gogoneaţă A. 144
Golfier F. 804
Goron M. 259
Goţia D.C. 564
Goţia S. 29, 140, 497
Graur M. 230, 848
Grădinariu M. 412
Grădinaru I. 412, 642
Grigoraş A. 116, **584**
Grigoraş M. 738
Grigore I. 511
Grigorescu Cr. 794, 799
Grigoriu O.M. 467
Grigoriu R.G. 467
Grigorovici Al. 71
Gusbeth-Tatomir P. **11**
H
Haliga R. 502
Halitchi C. 478, 483, 492
Hardavella G. **528**,**760**
Hăncianu M. 676
I
Iacob Gh. 191, 445, **899**
Iacob M. 488
Ianovici N. 528, 760
Iliescu D. 82
Iliescu M.L. **120**, 149, 392, **397**
Ilinca M. 871
Indrei L.L. 153, 377
Ionescu C.R. **848**
Ionescu E. 878, **890**
Ionuc I. 29
Iosep G. 794, 799
Iovan G. 648
Ivan A. 131, 140
Ivan L. 350
J
Jerca L. **40**
Jerca Putină O. 40
Jitaru I. 794, 799
Jităreanu Cr. 251
K
Kunapuli S.K. 191
L
Laba E. 642
Lăcătuşu Şt. 648
Lefter L.P. 324, 746, 753, 817
Lefter V. **149**
Leonte T. 373
Leucuţa S.E. 174
Luca C.M. **62**
Luca M. **140**
Luca V. 62
Luca V. 502
Luncă S. **281**, **548**, 559
Lupaşcu C. 516, 770
Lupaşcu Cr. 781
Lupaşcu I. 542
Lupu R. 440
M
Macarie G. 871
Man M. 259
Manole A. 131, 149, 497, 623
Manole B.M. 392, **633**
Marinescu I. 781
Mârţu D. 573
Mârţu S. 170
Matusz P. 781
Mavros M. 871
Maxim I. 242
Măndăşescu S. **502**
Mătăsaru S. **16**, 245
Mehier H. 516
Melinte L. **623**
Mereuţă A.I. **387**, 638
Meshki J. 191
Miere D. **179**, **664**
Miftode M. 431, 668
Mihai C. 700
Mihailovici M.S. 254,507,854
Mihalache C. 281
Mihalache C. 705
Mihalache D. **488**
Mihalache Şt. 281, **290**
Mihăescu Tr. 799
Mihăilă C.532
Mihăilă D. 478, 483
Miron I. 242
Mititelu S. 564
Mitrofan C. 794, **799**
Mitu F. **236**
Mitu M. 236
Mîndruţău I. 664
Mocan S. **164**
Mocanu V. 502
Mocănaşu C. **810**
Mogoş V. 71
Moisii L. 738
Moldovanu R. 294, 516
Moldoveanu Cr. 794
Momanu O. 16, 245
Moraru E. **53**, 242
Moroşanu C. 281, **559**
Muller R. 478, 483, 492
Munteanu A. 905
Munteanu D. 836
Munteanu Fl. **905**, 910
Munteanu M. **483**, 492, 727
Murariu G. 21
Murgu A. 29
Muscă S. 66, 269
N
Nanu P.D. 713
Năstase V. 431, 668
Neacşu C.N. 294
Neagu A. **66**, 269
Nechifor M. 355, 412
Negru D. 567, **738**
Nemescu D. 319
Nestian I. 502
Netedu D. 245
Nicodin A. 82
Nicodin G. 82
Nicorici Cr. 770
Niculescu D. 294
Nistor A. **144**
Nistor N. 251
Nistor S. 387
Novac C. 144, 337
O
Olariu O. 124, 616
Olariu T.R. 365
Olaru V. 564
Olinic O. 53
Olteanu Şt. 392
Onciu C. 373
Onciu M. **373**, **841**
Onofriescu M. **319**
Oprea V. 705
P
Palel G. **21**
Panaghiu L. 721
Pană M. 96
Pancu G. **648**, 660
Pandele G.I. 40, 116, 236, 254, 478
Pânzaru C. **242**
Papaghiuc C. 220, **705**
Păştină I. 124, 616
Pătrăşcanu E. 286
Perju D. **781**
Petrariu F.D. 153, 861, **866**
Petrescu Cr. **365**, 628
Petrescu E. **105**
Petrescu-Dănilă E. 848
Petroaie A. 16, 245
Petrovan C. 164
Petrovanu C. 21
Petrovanu R. 21,848
Pintilie D. 46, 507

Pintilie I. 350
Plămădeală P. 854
Poiată A. **183**, 383, 387, 676
Poiată I. 573
Poiţelea M. 105
Pojar P. 623
Pop M. **259**
Popa P. 294
Popa S. 305
Popescu I. 96
Popescu L.M. 96
Popescu S. 841
Popia I. 822
Popovici R. 746
Preoteasa E. **878**, 890
Pricop C. 794
Pricop C. **817**
Pricop F. 350, 532
Pricop M. 66, 269
Prisacariu Cr. 507,743
Profire L. 671
Pundiche M. 110
Puşchiţă M. **713**
Putnoky S. 628
R
Radu E. 96
Râjnoveanu R. 259
Ralea C. 507
Raudrant D. 804
Rădulescu C. 286
Rădulescu D. 164, 337, 343, 577, 603
Rădulescu L. **573**
Regalia T. 96
Rezuş E. 254
Roată C. 559
Romedea N. 281, 559
Roznovanu S.L. **337**, 577
Rudnic I. **170**
Rugina A 29
Russu R. 492, 727
Russus D. 567
Rusu Cr. 50, 53
Rusu M.105
Rusu T. 29, 53
Rusu V. **9**, **217**, **465**, 467, **697**
S
Sabadîş L. 62
Sava A. 124, 616
Scarlat M. 794
Schas C. 319
Scripcariu D. 319
Scripcariu V. 324, 753, 817
Scutariu M.D. **332**
Serghei L. 96
Simionca L. 124, 616
Sireteanu A. **50**
Slănină A.M. 16, 245
Slătineanu S. 66, 269, **825**
Socolov D. 804, **813**
Socolov R.V. **804**, 813
Solomon S. 170
Stan C. 668
Stanciu C. 220
Stancu M. 116, 584
Stângu C.S. **136**
Stănescu R. 105
Stitt P.A. 502
Stoian M. 77
Stoica B. 105
Stolnicu S. 164, 337, 343
Strat A.F. 584
Straticiuc Ciongradi I. 564
Straticiuc Ciongradi S. **564**
Stratone A. **200**
Stratone C. 200
Suciu I. 878
Suciu O. 628
Suciu O. 365
Suciu S. 174
Ş
Şapte E. **110**, 373, **597**
Şimonca C. 488
Şoşa I. 124, 616
Ştefanache A. 431, **668**
Ştefanache F. 760
Ştefancu O. 200
Ştefănescu B.I. 764
Ştefănescu C. **871**
Ştreangă V. **251**
Şunel V. **671**
T
Tamaş M. 174, 419
Târcoveanu E. 294, 300, **516**, 770, 781
Tatarciuc M.S. 406, 412, **886**
Tătărîngă G. **676**
Teodorescu I. 623
Tinică G. 743
Todosi G. 245
Topoliceanu Fl. 200, 440
Trandafir D. 158
Trandafir V. 652
Trandafir V. 158
Trandafirescu M.F. **347**
Trofin L. 245
Tuchiluş Cr. 183, **383**, 387
Tudorie C. 236
Tuluc Fl. 191
Turcu T. 136
Turiceanu M. 236
Ţ
Ţăranu T. **36**
Ţăranu Tr. 36, **300**
U
Ungureanu C. 435
Ungureanu Cr. 71
Ungureanu D. 836
Ungureanu G. 144,721
Ungureanu M. 440
Ursache M. 170, **642**
Ursu L. 124, 616
V
Vancea P.P. **264**
Vasilescu A. 516
Vasilescu M. 676
Vasiliu V. 542
Vataman R. 660
Vaudoyer F. 804
Vegheş S. **542**
Vidulescu C. 96
Vişan V. 542
Viţalariu A.M. **406**, 886
Vlaicu B. **628**
Vlaicu Şt. 628
Vlase L. 174, 664
Voicu P.M. 105, 848
Voiculescu B. 96
Voiculescu V. **82**
Vrânceanu N. 401
Vulpoi C. 71
Z
Zaharia D. 200
Zanoschi G. 120, 392, 397
Zbranca E. 700
Zlei M. 836
Zugun Fl. 516,770

INDEX

CUVINTE CHEIE

ACINIC CELL ADENOCARCINOMA 164
ACTIVE AGING 120
ACUTE STROKE 760
ACUTE TOXICITY 445
ADENOSIS 351
ADENOSQUAMOUS CERVICAL CARCINOMA 343
ADOLESCENT 245
ADVANCED STAGES 577
AGING POPULATION 120
AGRESSIVENESS 831
ALLIUM CEPA 676
AMBERLITE LA-2 895
AMINOACIDS 676
AMITRIPTYLINE POISONING 251
AMMONIUM OLEATE-BASED MAGNETIC FLUID 445
AMYLOID 507
AMYLOIDOSIS 46
ANALITYCAL STUDY 431
ANDROGEN BLOCKADE 577
ANDROGEN RECEPTOR–AR 577
ANESTHETIC EFFECT 412
ANGIOTENSIN 825
ANTIBIOTIC RESISTANCE 387, 144
ANTIBODIES 90
ANTIMETABOLITS 671
ANTIMICROBIAL 676
ANTINUCLEAR ANTIBODIES 90
ANTIPEPTIDCICLIC CITRULINAT 90
APGAR SCORE 532
APOPTOSIS 831
ARDS 467
ARTERIAL STIFFNESS 11
ARTHROSIS 149
ASPARAGINE 671
ASTHMA 497
ATHEROSCLEROSIS 502
AUTISM 50
BACTERIEMIA 62
BEHAVIOUR 628
BENEFICIAL 871
BENIGN SYMMETRIC LIPOMATOSIS 158
BEROCCA 200
BETA HEMOLITIC STREPTOCOCCI 136
BETTERIN PATIENTS SELECTION 397
BIBLIOGRAPHIC RESEARCH 916
BIOCOMPATIBLE MATERIAL 445
BIOPOLYMER MEMBRANE 648
BLASTOCYSTIS 140
BLOOD VESSEL 899
BODY POSITIONS 435
BRAIN NATRIURETIC PEPTIDE 713
BREAST CANCER 276, 831, 836
BREAST CONSERVATIVE 66
BRONCHIAL ASTHMA 29, 478
BRONCHOSCOPIC SUCTION 82
BRONCHOSCOPY 82
CAESAREAN SECTION 810
CAFFEINE 664
CANCER 817, 854, 905
CARBAPENEMS 387
CARCINOGENESIS 96
CARCINOMA 337
CARCINOMA VAERUCOSA 556
CARDIAC ARRHYTHMIA 251
CARDIAC SUDDEN DEATH 373
CARDIOGENIC SHOCK 290
CARDIORRHAPHY 290
CARDIOVASCULAR MORTALITY 11
CARDIOVASCULAR RISK 21, 721, 236
CARIES RISK 660
CARIOGRAM 660
CAROTID ULTRASOUND 236
CASTLEMAN'S DISEASE 567
CATARACT 305
CATHETER PATHOLOGY 300
CD117 96
CD34 96
CD90 96
CELL WALLDEFICIENT FORMS 743
CEREBROUMBILICAL RATIO 532
CHEMICAL ANALYSIS 668
CHILD NUTRITION 866
CHILDREN 29, 245, 251, 492
CHLORO-SODICAL MINERAL WATERS 668
CHOLELITIASIS 738
CHROMA 401
CHRONIC GLOMERULAR NEPHROPATHIES 483
CIRRHOSIS 770
CITOKYNES 90
CLEAR CELL ADENOSQUAMOUS CARCINOMA 343
CLINICAL FORMS 623
CLINICAL TRIALS 230
COLONIC OBSTRUCTION 781
COLOR MODEL 589
COLORECTAL CANCER 324, 753
COMA 760
COMORBIDITY 286
COMPLEMENTARY THERAPY IN ASTHMA 478
COMPLEX COMBINATION OF PIROXICAM 179
COMPLICATIONS 573
COMPUTER 871
CONDITIONED PLACE PREFERENCE 355
CONGENITAL HEART DISEASE 16
CONTRACEPTIVE 642
CONTRACEPTIVE METHOD 861
CONTRACEPTIVE VACCINE 861
CORONARY ARTERIES 841
CORONARY HEART DISEASE 236
COSTS 131
CUTANEOUS MUSCULAR BIOPSY 507
CYCLODISTRUCTION PROCEDURES 264
CYTOKERATIN 18 836
DEGREE OF DIFFERENTIATION 343
DELETION 105
DENTAL HEALTH 377
DENTAL MOVEMENT 890
DENTAL SHADE 401
DENTAL SPECTROMETRY 401
DEPRESSION 705
DESCRIPTIVE GEOMETRY 435
DIABETIC RETINOPATHY 230
DIAGNOSIS 223
DIARRHEA 488
DICLOFENAC 305
DIETARY SURVEY 153
DIFFERENTIATED THYROID CANCER 71, 746
DISABILITY 705
DISABILITY-ADJUSTED LIFE YEARS 611
DISEASES 705
DISPNEEA 713
DISTRIBUTION 110
DNA INDEX 836
DNA SEQUENCING 848
DRUG RESISTANCE 794
DUAL ENERGY X-RAY ABSORPTIOMETRY 700
DUPUYTREN PALMAR APONEUROSIS 787
DYNAMOMETRIC PLATFORM 910
DYSPLASIA 116
EARLY DIAGNOSIS 324
ECOLOGICAL FOOD 866
ECTOPIC THYROID TISSUE 746
EDUCATION LEVEL 377
EEG 200
ELDERLY 286
ELDERLY 721
ELECTRONMICROSCOPY 787
ELISA 713
EMANEL LESIONS 648
EMERGENCE 140
EMERGENCY 300
EMERGENCY SURGERY 286
EMG 200
ENDOCARDITIS 62
ENDOMETRIAL CANCER 813
ENDOMETRIOSIS 542
ENDOTHELIUM 584
END-STAGE RENAL DISEASE 11
ENERGY DRINKS 664
ENUCLEATION 264
ENZYMATIC DIGESTION 848

Index cuvinte cheie

EPIDEMIOLOGY 149
EPIDERMOID CARCINOMA 259
EQUIPMENT 528
ERYSIPELOTHRIX 62
ESOPHAGEAL REPLACEMENT 77
ESOPHAGEAL RESECTION 77
ESTHETIC REHABILITATION 886
EVALUATION 528
EXPLORATORY THORACOTOMY 259
EXTRACT 676
FAMOTIDINE 422
FENESTRATIONS 584
FERROFLUID 445
FLAVONOIDS 676
FLAXSEED 502
FOOD INQUIRY 365
FREE FLAP 556
FROZEN SECTION 66
GASSER 242
GASTRIC ULCER 603
GASTROESOPHAGEAL REFLUX 220
GASTROINTESTINAL STROMAL TUMORS 223
GAUCHER 242
GENOMIC INSTABILITY 577
GERANIUM PALUSTRE TORNER CENT 419
GERANIUM ROBERTIANUM L.174
GLASS FIBER 406
GLASSY CELL CARCINOMA 343
GONADAL DYSGENESIS (XO) 53
GOOD STATISTICAL 392
GRAFT 564
GRAVES DISEASE 746
GYNECOLOGIC MALIGNANCY 764
HANLON' PRIORITIZATION METHOD 397
HARMFUL EFFECTS 871
HASHIMOTO'S THYROIDITIS 746
HEADACHE 245
HEALTH NEEDS Vs. RESOURCES 397
HEART FAILURE 713
HEART OUTPUT 713
HEMIPARESIS 511
HEMODYNAMICALLY UNSTABLE 559
HEMORRAGIC SHOCK 290
HEMORRHAGE CONTROL 559
HEPATECTOMY 294
HEPATIC RESECTION 709
HEPATITIS B VIRUS 124
HEPATOCELLULAR CARCINOMA 709, 770
HERD IMMUNITY 616
HERPETIC INFECTION 170
HISTOPATHOLOGY TECHNOLOGIES 854
HLA-DR 96
HORMONE THERAPY 337
HORMONORESISTANCE 577
HOSPITAL MORTALITY 360
HOSPITAL'S ACTIVITIES 392
HOSPITALIZATION 131
HUMAN HEPATIC STEM CELLS 96
HUMAN NEUTROPHILS 191
HYDATID CYST 294
HYPERCHOLESTEROLEMIA 502
HYPERPRASIA 116
HYPERTENSION 11,40
HYPERTERMIA 905
HYPERTONICAL WATERS 668
HYSTEROSCOPY 813
IDEAL CONTRACEPTIVE 861
IMMUNOCOMPROMISED PATIENTS 638
IMMUNOHISTOCHEMISTRY 116
IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY 36
IMPLANTS 187, 861
IMRAD 916
IN VITRO ACTIVITY 383
INCIDENCE 144, 623
INDOMETACINE 305
INFECTIVE ENDOCARDITIS 743
INFERTILITY 537
INFLAMMATION 90, 445
INFORMATION 392
INHALED CORTICOID THERAPY 29
INLAY 886
INTESTINAL METAPLASIA 603
INTRACELLULAR CALCIUM 191
INTRACTABLE SEIZURES 511
INTRAUTERINE DEVICE 861
INTUBATION 760
INVESTIGATION 467
IPS EMPRESS SYSTEM 886
KEY WORDS 916
KI 67 116
LAPAROSCOPIC LYMPHADENECTOMY 804
LAPAROSCOPY 548
LARYNGITIS 220
LATEX AGGLUTINATION 488
LC/MS 664
LEAF 419
LEVATOR ANI 314
LIDOCAINE 412
LIFE-STYLE 16
LIMB JOINTS 910
LIP 164
LIPOPROTEIN LIPASIS 848
LIQUID MEMBRANE 895
LIVER 294
LIVER CIRRHOSIS 700
LIVER MALIGNANCIES 516
LIVER RESECTION 770
LIVER SINUSOID 584
LIVER TRANSPLANTATION 709
LOCOMOTION DISABILITIES 910
LONG-ACTING SYSTEMS 861
LYMPHOID TISSUE 567
MADELUNG'S DISEASE 158
MAGNETIC CARRIERS 445
MAGNETIC EMBOLIZATION 899
MAGNETIC MICROSPHERE 899
MALIGNANT PLEURAL EFFUSION 799
MASS FLOW 895
MAXIMAL INTERCUSPIDATION/CENTRIC RELATION 878
MEASLES 616
MEASUREMANT 187
MECHANICAL VENTILATION 760
MECP2 50
MEDICAL DATABASE 916
MEDICAL INFORMATION 916
MEDICAL TREATMENT 230
MENOPAUSE 642
MENTAL DEGRADATION 511
MEROPENEM 183
METABOLIC SYNDROME 21
METALLO-B-LACTAMASES 387
MICROWAVES 905
MILITARY HOSPITAL 392
MINERAL WATERS 431
MINIMUM INHIBITORY CONCENTRATION 183
MINOR SALIVARY GLANDS TUMOUR 164
MIOEPITHELIAL CELL 347
MISOPROSTOL 355
MONOSOMY X 53
MORBIDITY 497, 732
MORPHINE 355
MORPHOLOGY 332
MORTALITY 611
MORTALITY RATE 633
MOTORIZATION 611
MUCO-CUTANEOUS MANIFESTATIONS 36
MULTINODULAR GOITER 746
MULTIPLE SYMMETRIC LIPOMATOSIS 158
MULTIPLE MYELOMA 507
MUMPS 623
MYOCARDIAL ENDOBIOPSY 46
N-BUTYL-SCOPOLAMINE-SELECTIVE ELECTRODES 426
NEPHROTIC SYNDROME 492
NEUROENDOSCOPICAL APPLICATIONS 528
NEUROENDOSCOPY 528
NIEMANN-PICK 242
NONCLOSURE 810
NONENZYMATIC ANTIOXIDANTS 40
NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY EYE DROPS 305
NORFLOXACIN 383
NOSOCOMIAL INFECTIONS 144
NUTRITION 153
OBESITY 21
OCCULT CARCINOMA 746

Index cuvinte cheie

OPERATIVE DEATH 360
OPERATIVE HYSTEROSCOPY 537
OPPORTUNISTIC INVASIVE FUNGAL INFECTIONS 638
ORAL MANIFESTATION 170
ORAL PATHOLOGY 642
ORGANIC FARMING 866
ORTHODONTIC FORCES 890
OSTEOPENIA 29
OSTEOPOROSIS 642, 700
OUTCOMES 281
OXIDATIVE STRESS 40
P2Y RECEPTORS 191
P53 116, 831
PAIN INTENSITY SCALES 412
PALLIATIVE TREATMENT THERMONECROSIS 516
PANCREATICODUODENECTOMY 817
PANCREATITIS 738
PANRETINAL PHOTOCOAGULATION 264
PASTEURELLA PNEUMOTROPICA 743
PELVI-PERINEAL PROLAPSE 314
PENETRATING CARDIAC WOUNDS 290
PERIMENOPAUSAL BLEEDING 813
PERITONEAL DIALYSIS 300
PERITONEUM 810
PERMEABILITY 467
PERMEABILITY FACTOR 895
PERTRACTION 895
PESTICIDES 866
PHARMACODEPENDENCE 355
PHARMACODYNAMIC EFFECTS 412
PHYSICAL 871
PICROLONIC ACID 422
PIROXICAM 179, 305
PLEOMORPHIC ADENOMA 347
PLEURAL DECORTICATION 794
POLYP ABLATION 537
POLYPHENOLS 174
POLYPOID CHOLELITHIASIS 116
POST CAUSTIC LESIONS 77
POSTRESECTION RECURRENCE 709
PREDICTIONAL MODEL 120
PREDNISONE 492
PREECLAMPSIA 825
PREGNANCY INDUCED HYPERTENSION 825
PREMATURITY 732
PRENATAL DIAGNOSIS 319
PREOPERATIVE MARKING 66
PRESCHOOL CHILDREN 365
PREVENTION 269, 633
PRIMARY HEALTH CARE AND COMMUNITY INVOLVEMENT 397
PROGNOSIS 760
PROGNOSIS SCORE 483
PROGNOSTIC FACTORS 276
PROGNOSTIC SYSTEMS 71
PROSTATE CANCER 577
PROSTHESIS 187
PRUNE-BELLY SINDROME 319
PSORIATIC ARTHRITIS 652
PSORIATIC TEMPOROMANDIBULAR ARTHRITIS 652
PSYCHOLOGICAL STRESS 705
PUBLIC OWN HOSPITAL 392
PUBLISHING 916
PULMONAR RESECTION 794
QUALITY OF LIFE 120
RADIATION THERAPY 337
RADIOISOTOPES 467
RADIOSENSITIVITY 105
RAMPANT CARIES 660
RATIONAL FEEDING 365
REACTION FORCE 910
REMINERALIZATION 648
REMISSION 727
RENAL ARTERIAL SEGMENTATION 597
RENAL CORPUSCLE 589
RENAL SURVIVAL 483
RENAL TRANSPLANTATION 36
RENIN 825
RESEARCH METHODOLOGY 916
RESIDUAL STRESS 187
RETROPIELIC ARTERY 110
RETROPROSPECTIVE STUDY 497
RETT SYNDROME 50
RGB/HLS COLOR SPACES 589
RISK FACTORS 71, 732
ROAD TRAFFIC INJURY 611
ROADTRAFFIC ACCIDENTS 633
ROOT FRACTURE 406
ROTAVIRUS INFECTION 488
RURAL AREAS 153
SCEDOSPORIUM APIOSPERMUM 638
SCREENING 324, 753
SCUAMOS METAPLASIA 347
SECOND REFERRAL HOSPITAL 360
SECOUNDARY ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME 254
SENTINEL LYMPH NODE BIOPSY 66
SEROPREVALENCE 124, 616
SESAMOID FRACTURES 822
SINECHIA 537
SINUSITIS 573
SKELETAL CLASS 878
SMOKING 628
SODIUM OLEATE-BASED MAGNETIC FLUID 445
SORE THROAT SCORE 136
SPECTROPHOTOMETRIC ASSAY 422
SPHENOID 573
SPLENECTOMY 548
SPLENIC EPITHELIAL CYST 548
SPLENIC INJURY 281
SPONTANEOUS 727
SREPTOCOCCAL ANGINA 136
STAPHYLOCOCCI 183
STATINS 721
STEM 419
STEROID HORMONE 861
STOMATITIS 642
STORAGE DISEASES 242
STREPTOCOCCUS 131
SULFONAMIDE DERIVATIVES 671
SULPHURATED WATERS 431
SURGICAL TREATMENT IN BSL 158
SURGICAL UNITS 360
SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOUSUS 254
TALC PLEURODESIS 799
TEENAGERS 628
TEMPERATURE DISTRIBUTION 905
TEMPORARY WORK INCAPACITY DAYS 149
TEMPOROMANDIBULAR JOINT ANKYLOSIS 652
TERMINOLOGY 435
THERAPEUTIC MANAGEMENT 170
THORACIC TRAUMA 82
THORACOSCOPY 799
THORACOSTOMA 794
TISSUE MICROARRAY 854
TRANSDERMAL ADMINISTRATION 861
TRANSIENT ISCHEMIC ATTACK 254
TRANSLUCENCY 886
TRIGGER FACTORS 170
TUBAL INFERTILITY 542
TUBERCULOSIS 794
TUBULAR INVASIVE CARCINOMA 351
URINARY BLADDER 319
URINARY TRACT INJURIES 269
UTERINE CERVICAL CANCER 804
VACCINAL EFFICACY 124
VACCINATION 623
VAGINAL PATCH 861
VALUE 401
VASCULARIZATION 332
VERTICAL DIMENSION OF OCCLUSION 878
VESICOURETERAL REFLUX 727
VITAMIN C 895
VOICE 220
VULVAR CARCINOMA 764
VULVAR INTRAEPITHELIAL 764
ZOONOSIS 62
45 X SYNDROME 53

INSTRUCŢIUNI PENTRU AUTORI

Manuscrisele vor fi trimise atât imprimate (vezi în continuare) cât şi ca attachement Word pe adresa : ***rev_med_chir@yahoo.com***
Comunicarea autorilor cu redactorii se va efectua, de preferat, prin poştă electronică. Toate manuscrisele vor fi supuse evaluării - ***peer-review.*** **Autorii vor răspunde în termen de două săptămâni la obiecţiile specialiştilor evaluatori. Absenţa răspunsului sau un răspuns nesatisfăcător atrage, de la sine, respingerea de la publicare a manuscrisului. Rapiditatea publicării articolelor depinde de calitatea ştiinţifică a acestora.**

Revista publică lucrări originale (de cercetare clinică şi experimentală), referate generale (actualităţi), cazuri clinice, editoriale, note clinice şi experimentale, recenzii, informări asupra unor reuniuni ştiinţifice etc. în domeniul medicinii şi în domeniile conexe.

Materialele nu vor depăşi : lucrări originale (6 pagini) ; referate generale (8 pagini) ; cazuri clinice (4 pagini) ; editoriale, note (3 pagini) ; recenzii etc. (o pagină).

Nu sunt acceptate materiale publicate sau în curs de publicare în alte reviste, cu excepţia lucrărilor publicate în rezumat. Lucrările originale trebuie să includă, acolo unde este cazul, o prelucrare statistică adecvată. Manuscrisele, în dublu exemplar, tipărite pe foi A4, pe o singură faţă cu lăţimea paginii de 13,5 cm, vor fi depuse la Redacţia Revistei Medico-Chirurgicale. Revista foloseşte ortografia cu *â* şi *sunt*. Textul va fi scris cu fonturi Times New Roman 12 pts. Numerotarea paginilor se face în partea din dreapta jos. Paginile vor fi capsate în partea din stânga sus.

Revista îşi rezervă dreptul unor modificări impuse de tehnoredactare şi aranjare în pagină.

Manuscrisele respinse, ca urmare a deficienţelor de conţinut, nu se returnează.

Pentru articolele originale conţinutul trebuie structurat astfel : INTRODUCERE, MATERIAL ŞI METODĂ, REZULTATE, DISCUŢII, CONCLUZII, BIBLIOGRAFIE.

Textul trebuie să fie clar şi concis. Abrevierile nu trebuie utilizate excesiv şi trebuie explicate la prima apariţie în text.

Titlul şi autorii

Titlul se va scrie cu litere de rând, bold şi centrat pe lăţimea paginii de scriere. El trebuie să fie cât mai scurt şi elocvent pentru conţinutul manuscrisului. Numele autorilor vor fi scrise cu litere de rând, bold, centrate ; prenumele, precedând numele, pentru autori prescurtat, pentru autoare întreg. Întrucât rezumatele în limba engleză au o circulaţie internaţională, redactarea lor trebuie să fie conform normelor internaţionale. Autorii sunt rugaţi să ia în consideraţie recomandările de mai jos :

Rezumatul

Rezumatul va fi precedat de titlul articolului, tradus în limba engleză, scris cu majuscule urmat de cuvântul (Abstract), conform următorului model :

NEUROLOGICAL MANIFESTATIONS IN COLAGEN DISEASES (Abstract) : Colagen disease are ... (urmează textul scris în continuare, fără aliniate).

Va conţine	Recomandări speciale
* Obiectivele clare ale studiului	* Extrageţi elementele principale din fiecare etapă a studiului pentru a fi expuse cât mai concentrat
* Descrierea metodelor şi loturilor utilizate (concis şi clar)	În rezumat NU vor fi incluse : * tabele, figuri sau note bibliografice * informaţii care nu sunt prezentate în studiu * mai mult de 150 de cuvinte
* Rezultatele obţinute (cele mai importante, exprimate, dacă este posibil, numeric şi evaluate statistic)	
* Concluziile cele mai importante şi semnificaţia lor ştiinţifică	

La sfârşitul rezumatului în limba engleză se vor menţiona obligatoriu, cu majuscule, cuvintele-cheie (3 până la 5), de preferinţă cele menţionate în INDEX MEDICUS şi MEDLINE.

Subtitlurile din cuprinsul articolului trebuie scrise cu capitale, caractere 12 pts, bold, necentrate.

Figurile, numerotate cu cifre arabe, (ex. fig. 2) vor avea o lăţime de 6,5 cm (pentru a se încadra pe o coloană) sau de 13,5 cm (pentru a se încadra pe ambele coloane) şi vor fi menţionate în text în paranteză cu caractere drepte (fig. 1). Figurile trebuie să îndeplinească următoarele condiţii :

- fotografii cu contrast bun, alb-negru, conform dimensiunilor deja precizate ;
- fotografii scanate la o rezoluţie de 300 dpi şi prelucrate ulterior pe calculator, fişier original (*.TIFF, *.JPG) ;
- imagini (desene, grafice) realizate pe calculator, menţionate în text, fişier original (*.XLS, *.CDR).

Titlul şi legenda figurilor vor fi scrise conform modelului :

Fig. 2. Rezultatele clonării moleculare

Tabelele, numerotate cu cifre romane, menţionate în text în paranteze (tab. III), vor fi inserate în text şi vor avea o lăţime de 6,5 cm sau de 13,5 cm, fără să depăşească lăţimea unei pagini.

Titlul tabelului va fi tipărit deasupra tabelului conform modelului ;

TABELUL III

Date analitice comparative

Tabelele şi figurile trebuie inserate echilibrat în text. Fiecare figură sau tabel trebuie să fie însoţite de titlu şi legendă.

Bibliografia

Rugăm autorii să respecte cu rigoare instrucţiunile de mai jos. Cu regret, constatăm că, într-un număr semnificativ de articole, bibliografia nu este menţionată conform regulilor elaborate de International Committee of Medical Journal Editors. Respectarea acestor reguli este obligatorie deoarece articolele publicate în Revista Medico-Chirurgicală sunt introduse, împreună cu referinţele bibliografice în sistemele de indexare internaţională. Pe de altă parte, redactorii revistei nu pot corecta referinţe scrise greşit, pentru care este necesar accesul la sursele primare (reviste, cărţi).

Referinţele bibliografice trebuie numerotate cu cifre arabe *în ordinea apariţiei în text (deci, nu în ordine alfabetică)*. Bibliografia va fi plasată la sfârşitul articolului şi va cuprinde numai referinţele citate în text (prin menţionarea în paranteză a numărului referinţei).

Abrevierea titlurilor revistelor se va face conform celei utilizate în INDEX MEDICUS.

Dacă un articol are maximum 6 autori vor fi transcrise toate numele. În cazul în care sunt 7 sau mai mulţi autori, se vor menţiona doar numele primilor 3 autori la care se adaugă abrevierea et al.

Sunt acceptate următoarele forme de scriere a bibliografiei :

Articole din reviste :

Amura SG. Neurotransmitter transportor : recent progress. *Ann Rev Neurosci* 1993 ; 16 : 73-93.

Tonis PJ, von Sandick JW, Nieweg OE et al. The hidden sentinel node in breast cancer. *Eur J Nucl Med* 2002 ; 29 : 305-311.

Cărţi :

Titlul unei cărţi :

Ashcroft FM. *Ion channels and disease*. San Diego, London : Academic Press, 2000.

Capitol dintr-o carte :

Pandiom MR, Fischer DA. Immunoradiometric assays. In : Scabes CG editor. *Handbook of Endocrine Research Techniques*. New York, London : Academic Press, 1993, 26-52.

Nu se acceptă bibliografie la autor.

Articolele vor fi trimise şi în format electronic pe dischetă sau CD-Rom, menţionând procesorul de text folosit (de preferinţă Word 6.0), dar nu se va renunţa la trimiterea materialului listat.

Autorii sunt rugaţi să menţioneze adresa de contact (e-mail şi telefon).